Übersetzt von Englisch nach Deutsch - www.onlinedoctranslator.com

Goldman Sachs

Das Folgende ist eine redigierte Version des Originalberichts. Siehe Innenseite für Details.

Die Revolution der Genommedizin steht im Mittelpunkt von Investoren im Gesundheitswesen. Die lang erwartete Optimierung der Wissenschaft gepaart mit ermutigenden Ergebnissen klinischer Studien und behördlichen Zulassungen haben dazu geführt, dass Gen-/Zelltherapien auf den Markt kommen, die das Potenzial haben, neue Märkte zu schaffen und bestehende Märkte zu adressieren ein rasantes Tempo. Die M&A-Aktivität nimmt zu, da große Biopharmaunternehmen nach Einstiegsmöglichkeiten suchen und sich kritische Katalysatoren auf dem Kalender stapeln. Im neusten Bericht in unserem **Profile in Innovation**Serie untersuchen wir die Treiber hinter der steigenden Dynamik für drei miteinander verbundene Technologien – Gentherapie, gentechnisch veränderte Zelltherapie und Gen-Editierung – und argumentieren, dass Investoren ihre immer noch nicht vollständig erkennen

Potenzial, neue Gewinnpools zu schaffen und den bestehenden biopharmazeutischen Markt von 1 Billion USD pro Jahr zu stören.

Salveen Richter, CFA
+ 1(212)934-4204
salveen.richter@gs.com
Goldman Sachs & Co. LLC

RichardYeh
+ 852-2978-0526
richard.yeh@gs.com
Goldman Sachs (Asien) LLC

RossWeinreb
+ 1(212)357-0031
ross.weinreb@gs.com
Goldman Sachs & Co. LLC

Ziyi Chen
+ 86(21)2401-8928
ziyi.chen@ghsl.cn
Beijing Gao Hua Securities Company Limited

Kevin Patel, Ph.D.
+ 1(212)357-5693
kevin.patel@gs.com
Goldman Sachs & Co. LLC

Alexa Astor
+ 1(801)884-4767
alexana.astor@gs.com
Goldman Sachs & Co. LLC

TPhReÖIgeLnESom INeichRneQV nvoEINLuTTIOionn

Dimensionierung der Chance der Genommedizin

Goldman Sachs tätigt und strebt Geschäftsbeziehungen mit Unternehmen an, die in seinen Research-Berichten behandelt werden. Anleger sollten sich daher darüber im Klaren sein, dass das Unternehmen möglicherweise in einem Interessenkonflikt steht, der die Objektivität dieses Berichts beeinträchtigen könnte. Anleger sollten diesen Bericht nur als einen einzigen Faktor bei ihrer Anlageentscheidung betrachten. Informationen zur Reg AC-Zertifizierung und andere wichtige Offenlegungen finden Sie im Offenlegungsanhang oder unter www.gs.com/research/hedge.html. Analysten, die bei verbundenen Unternehmen außerhalb der USA beschäftigt sind, sind nicht als Research-Analysten bei FINRA in den USA registriert/qualifiziert

Die Goldman Sachs Group, Inc.

Inhaltsverzeichnis

PN-Zusammenfassung	3
Das Zeitalter der Genommedizin	4
Dimensionierung der Chance der Genommedizin	16
Nachhaltigkeit und Preise...	20
Die Wagnislandschaft	23
Die Aussichten für Börsengänge und M&A	24
Genommedizin: die nächste Welle	26
Gentherapie in China	35
Herstellung genomischer Medikamente	36
Anhang: DNA - Lebensplan	39
Offenlegung Anhang	43

Hinweis: Das Folgende ist ursprünglich eine redigierte Version von „Profiles in Innovation: The Genome Revolution“. veröffentlicht am 10. April 2018 [71 Seiten]. Alle Unternehmensreferenzen in dieser Mitteilung dienen nur der Veranschaulichung und sollten nicht als Anlageempfehlung interpretiert werden.

PN-Zusammenfassung

Die Genommedizin steht für eine neue Ära. Die Manipulation von Genen, dem „Bauplan“ des Lebens, der menschliche Attribute von unserer Augenfarbe bis hin zum Risiko einer Herzerkrankung bestimmt, ist Realität geworden. Angetrieben von Fortschritten in den wissenschaftlichen Erkenntnissen (wie der Entdeckung des CRISPR/Cas9-Geneditierungssystems) und exponentiell sinkenden Kosten für die Genomsequenzierung sind Wissenschaftler zunehmend in der Lage, die genetische Ursache einer Krankheit ins Visier zu nehmen und sie an der Quelle durch Austausch oder Bearbeitung zu reparieren Gene oder das Einbringen gentechnisch veränderter Zellen. Angesichts der Tatsache, dass Gene die Grundlage aller biologischen Aktivitäten sind, glauben wir, dass die Genommedizin transformatives Potenzial über das gesamte Spektrum von Krankheitskategorien (Krebs, Neurologie, Augenheilkunde, Leber usw.) die sich aus der Schaffung neuer Gewinnpools sowie der Störung der biopharmazeutischen Industrie in Höhe von 1 Billion US-Dollar (Jahresumsatz) ergeben. Seine Entstehung kann auch tiefgreifende Auswirkungen auf das derzeitige Gesundheits- und Kostenträgersystem haben, das nicht darauf ausgelegt ist, hohe Kosten für Therapien zu tragen, die sich möglicherweise als „einmalige Heilbehandlungen“ erweisen (1 Mio. EUR für das erste in der EU zugelassene Gentherapie-Medikament). Glybera). Die Natur von Genommedikamenten führt jedoch auch zu einer neuen Dynamik, bei der die vorherrschende Patientenpopulation allmählich kleiner wird. Darüber hinaus könnte dies zu einer Zunahme von „Alterskrankheiten“ führen. die nicht darauf ausgelegt ist, hohe Kosten für Therapien zu tragen, die sich möglicherweise als „einmalige heilende“ Behandlungen erweisen (1 Mio. EUR für das erste in der EU zugelassene Gentherapie-Medikament Glybera). Die Natur der Genom-Medikamente führt jedoch auch eine neue Dynamik ein, bei der die vorherrschende Patientenpopulation allmählich kleiner wird. Darüber hinaus könnte dies zu einer Zunahme von „Alterskrankheiten“ führen. das nicht darauf ausgelegt ist, hohe Kosten für Therapien zu tragen, die sich möglicherweise als „einmalige heilende“ Behandlungen erweisen (1 Mio. EUR für das erste in der EU zugelassene Gentherapie-Medikament Glybera). Die Natur von Genommedikamenten führt jedoch auch zu einer neuen Dynamik, bei der die vorherrschende Patientenpopulation allmählich kleiner wird. Darüber hinaus könnte dies zu einer Zunahme von „Alterskrankheiten“ führen.

Wir glauben, dass Anleger das Potenzial der Genommedizin unterschätzen, nicht nur seltene Krankheiten ohne bestehende oder begrenzte Behandlungen anzugehen, sondern auch die viel größeren Märkte für häufige Krankheiten. Beispielsweise erhöht der Erfolg bei der CAR-T-Zelltherapie die Möglichkeit, dass Gentherapien zunächst als letzte Behandlung bei Krebs dienen und neue Märkte eröffnen, dann aber zu Frontlinien-Settings mit möglichen Auswirkungen auf die etablierten Unternehmen übergehen könnten.

Wir interviewen führende Wissenschaftler auf diesem Gebiet und diskutieren, wie die Geneditierung das Potenzial bietet, den Fortschritt der Genommedizin voranzutreiben. Da sich das Tempo der Entdeckung und Entwicklung in der Genommedizin beschleunigt, erwarten wir, dass Unternehmen, die innovativ sind, um Technologien der nächsten Generation voranzutreiben, einen Wettbewerbsvorteil erlangen werden.

Das Zeitalter der Genommedizin

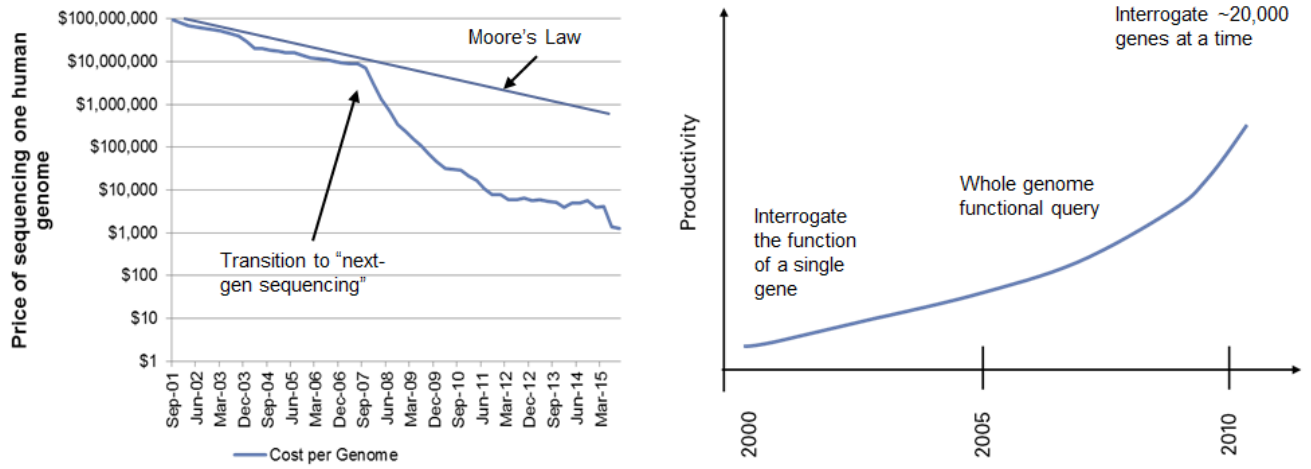
Gentherapie: 2.0 (vs. 1.0 – ein Fehlstart)

Die Gentherapie entstand als Konzept in den 1970er Jahren nach der Veröffentlichung eines Artikels in *Wissenschaft*mit dem Titel „Gentherapie für genetische Krankheiten des Menschen“, in dem die Verwendung gesunder DNA vorgeschlagen wurde, um defekte DNA (typischerweise von den Eltern geerbt oder aufgrund äußerer Faktoren wie Stress, physische oder chemische Verletzungen im Mutterleib entwickelt) bei Patienten mit genetischen Störungen zu ersetzen. Die Schwere einer genetischen Erkrankung korreliert mit der Anzahl und Rolle der Gene, die in dem defekten DNA-Teil enthalten sind. Beispielsweise können Defekte in einem Gen, das an wichtigen zellulären Wachstums- und Entwicklungsmechanismen beteiligt ist, weitreichende Auswirkungen haben und häufig mehrere Organe betreffen. Während genetische Störungen tendenziell kleine Patientenpopulationen betreffen (seltene Krankheiten werden als weniger als 200.000 Patienten in den USA oder 1 von 2.000 in der EU definiert), sind nur für eine Minderheit dieser Krankheiten Therapien zugelassen. Von diesen Medikamenten Die meisten behandeln nicht die zugrunde liegende Krankheitsursache und dienen stattdessen der Behandlung von Symptomen. Daher war die Aussicht, die zugrunde liegende Krankheitsursache mit einer potenziellen „einmaligen Heilung“ anzugehen, schon immer verlockend. Frühe klinische Studien am National Institute of Health (NIH) Clinical Center drehten sich um die Entwicklung einer Gentherapie bei Patienten mit Enzymmangel (ADA) und schwerer kombinierter Immunschwäche (SCID), die eine funktionelle Kopie des Gens in Zellen ex vivo (außerhalb des Organismus) einbrachte den Körper) mit einem lentiviralen Ansatz und transferierte die Zellen dann zurück in den Körper. Eine experimentelle Gentherapie, die an der University of Pennsylvania zur Behandlung von Ornithin-Transcarbamylase (OTC)-Mangel entwickelt wurde, führte jedoch 1999 zum Tod eines 18-Jährigen und zu einem erheblichen Rückschlag für die klinische Forschung in der Gentherapie. Die Aussicht, die zugrunde liegende Krankheitsursache mit einer potenziellen „einmaligen Heilung“ anzugehen, war schon immer verlockend. Frühe klinische Studien am National Institute of Health (NIH) Clinical Center drehten sich um die Entwicklung einer Gentherapie bei Patienten mit Enzymmangel (ADA) und schwerer kombinierter Immunschwäche (SCID), die eine funktionelle Kopie des Gens in Zellen ex vivo (außerhalb des Organismus) einbrachte den Körper) mit einem lentiviralen Ansatz und transferierte die Zellen dann zurück in den Körper. Eine experimentelle Gentherapie, die an der University of Pennsylvania zur Behandlung von Ornithin-Transcarbamylase (OTC)-Mangel entwickelt wurde, führte jedoch 1999 zum Tod eines 18-Jährigen und zu einem erheblichen Rückschlag für die klinische Forschung in der Gentherapie. Die Aussicht, die zugrunde liegende Krankheitsursache mit einer potenziellen „einmaligen Heilung“ anzugehen, war schon immer verlockend. Frühe klinische Studien am National Institute of Health (NIH) Clinical Center drehten sich um die Entwicklung einer Gentherapie bei Patienten mit Enzymmangel (ADA) und schwerer kombinierter Immunschwäche (SCID), die eine funktionelle Kopie des Gens in Zellen ex vivo (außerhalb des Organismus) einbrachte den Körper) mit einem lentiviralen Ansatz und transferierte die Zellen dann zurück in den Körper. Eine experimentelle Gentherapie, die an der University of Pennsylvania zur Behandlung von Ornithin-Transcarbamylase (OTC)-Mangel entwickelt wurde, führte jedoch 1999 zum Tod eines 18-Jährigen und zu einem erheblichen Rückschlag für die klinische Forschung in der Gentherapie. Frühe klinische Studien am National Institute of Health (NIH) Clinical Center drehten sich um die Entwicklung einer Gentherapie bei Patienten mit Enzymmangel (ADA) und schwerer kombinierter Immunschwäche (SCID), die eine funktionelle Kopie des Gens in Zellen ex vivo (außerhalb des Organismus) einbrachte den Körper) mit einem lentiviralen Ansatz und transferierte die Zellen dann zurück in den Körper. Eine experimentelle Gentherapie, die an der University of Pennsylvania zur Behandlung von Ornithin-Transcarbamylase (OTC)-Mangel entv

Die Geburt der Genom-Revolution

Die Arzneimittelentwicklung in der Biotechnologie hat sich aufgrund des Humangenomprojekts stark beschleunigt, das 2003 zur Sequenzierung des menschlichen Genoms führte und es Wissenschaftlern ermöglichte, neue genetische Ziele zu identifizieren, die Krankheiten verursachen. Darüber hinaus sind die Kosten für die Sequenzierung des menschlichen Genoms seit 2001 schneller gesunken, als es das Mooresche Gesetz vorhersagen würde, von 100 Mio. USD auf etwa 1.000 USD. Mit steigenden Kosten für die Sequenzierung eines einzelnen Genoms verbessert sich auch die Fähigkeit des Arzneimittelentwicklers, 1) wichtige biologische genetische Ziele zu identifizieren, um die zugrunde liegende Krankheit anzugehen, 2) Tiermodelle mit Vorhersagepotenzial zu generieren, um den klinischen Nutzen beim Menschen zu ermitteln, und 3) Biomarker zu identifizieren, die dies ermöglichen sind Frühindikatoren für die Aktivität und Sicherheit von Arzneimitteln. Diese, kombiniert mit Fortschritten beim Verständnis und der Entwicklung von Verabreichungsplattformen (wie Lipid-Nanopartikel und virale Vektoren),

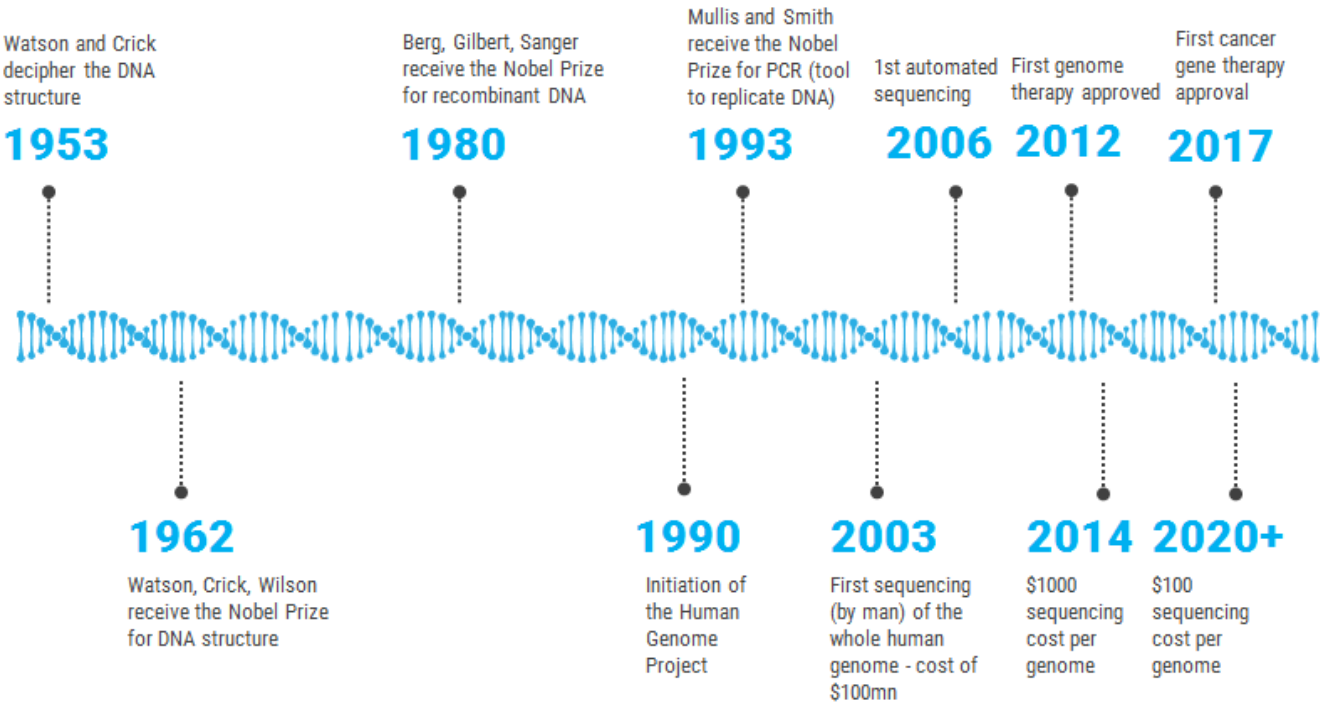
Abbildung 1: Der Rückgang der Kosten für die Sequenzierung des menschlichen Genoms hat das Mooresche Gesetz übertroffen und die Forschung und Entwicklung angekurbelt



"Considering we are analyzing more reads now in one afternoon than in the first five years of doing this, we could have spent the last six years sitting on the beach"- von Kalle et al, Human Gene Therapy, 2014 – on evaluating the safety of gene therapy

Quelle: National Human Genome Institute, Goldman Sachs Global Investment Research

Abbildung 2: Schlüsselereignisse in der Evolution der Genommedizin



Quelle: Goldman Sachs Global Investment Research

Das Versprechen der Genommedizin

Es ist schwer, das Versprechen der Genommedizin zu übertreiben, die drei unterschiedliche, aber miteinander verbundene Technologien umfasst: Gentherapie, gentechnisch veränderte Zelltherapie und Genbearbeitung – sie haben das Potenzial, das Leben von Patienten zu verändern, bahnbrechende Veränderungen für sie Gesundheitsinvestoren und Spielverderber für etablierte Unternehmen, die nicht auf den Innovationsdruck reagieren. Das Verständnis der Wissenschaft hinter diesen Technologien drückt dies aus

ins rechte Licht gerückt. Obwohl Genom-Medikamente mit überzeugenden Wirksamkeits- und Sicherheitsprofilen auftauchen, befinden wir uns noch in einem frühen Stadium und die Optimierung findet an mehreren Fronten statt.

Heutzutage erfordern die meisten chronischen Erkrankungen eine lebenslange Behandlung. Beispielsweise benötigen Patienten mit schwerer Hämophilie mehr als 50 Infusionen pro Jahr, während Patienten, denen das Immunonkologie-Medikament Keytruda verabreicht wurde, in der Regel alle drei Wochen ihren Arzt aufsuchen. Im Gegensatz dazu haben Gen- und Zelltherapien das Potenzial, „einmalige Heilmittel“ oder zumindest weniger häufige Behandlungen zu sein, die auf genetischer Ebene auf Krankheiten abzielen. Während sie als Behandlungen des „letzten Auswegs“ getestet (und als wirksam erwiesen) werden, könnten diese Therapien als nächstes in frühere Stadien des Krankheitsverlaufs vordringen, was die bestehenden therapeutischen Märkte stören würde. Bei Krankheiten, für die es derzeit keine Behandlungsmöglichkeiten gibt (viele seltene Krankheiten), werden neue Gewinnpools gebildet.

Abbildung 3: Genommedizin: Drei miteinander verbundene Technologien

	Sich nähern	Die Zustellung	Beispiele	Für und Wider	Aktuelle Verwendungen	Zukunft Verbesserungen
Gen Therapie	injizieren korrigiertes Gen	viraler Vektor	AAV	(+): produziert fehlt oder fixiertes Protein (-): Virenversorgung	schwere Erkrankungen	Dosierung wiederholen
Zelle Therapie	reinfundieren verbesserte Zellen	viraler Vektor + Zellinfusion	WAGEN TCR	(+): Wirksamkeit in letzter Zeile Krebs Einstellung (-): Virenversorgung; Herstellungszeit	Krebs	allogen (ab Lager)
Gen Bearbeitung	"molekulare schere"	viraler Vektor bzw mit Fett ausgekleidete Kapsel	ZFN TALEN KRISPR Meganukleasen	(+): permanente Änderung im Genom (-): Virenversorgung; Nein klinische Daten	schwere Erkrankungen Landwirtschaft	multiples Gen Ausrichtung

Quelle: Goldman Sachs Global Investment Research

Wie funktioniert die Gentherapie?

Viele Krankheiten – von Herzkrankheiten bis zur Parkinson-Krankheit – lassen sich auf Unterschiede im genetischen Code des Körpers zurückführen. Die Gentherapie soll diese Probleme an der Quelle beheben, indem eine korrigierte DNA-Sequenz eingefügt oder bearbeitet wird, die den bestehenden Fehler überschreiben kann.

Obwohl es kontraintuitiv erscheinen mag, sind Viren einzigartig geeignet, um das korrigierte Gen in den Körper zu bringen. Ein krankheitsverursachendes Virus, z. B. Influenzavirus, besteht aus einer Proteinhülle (Kapsid), die sich an einem bestimmten Zelltyp festsetzt, z. B. der Schleimhaut der Atemwege, und seine genetische Nutzlast in die Wirtszelle injiziert, die sich dann repliziert und weitere Viruspartikel freisetzt andere Zellen im Körper infizieren. Die Gentherapie nutzt diese Fähigkeit, indem sie dem Virus seine pathogenen Eigenschaften entzieht (an diesem Punkt wird es als Vektor definiert) und seine Fähigkeit nutzt, (in diesem Fall korrigiertes) genetisches Material in Zielgewebe und -zellen zu injizieren. Die Gentherapie kann verwendet werden, um genetisches Material zuzuführen, um sowohl defekte/defiziente Gene zu ersetzen, z. B. das SMN1-Protein bei spinaler Muskelatrophie zu ersetzen, oder um defekte krankheitsverursachende Gene „auszuschalten“, z

Die Art des Virus und seine Generierung hängen von der Zielbedingung ab:

1. **Lentivirale Vektoren**: Diese vom HIV-1-Virus abgeleiteten Vektoren injizieren das korrigierte Gen, das dann in die DNA der Zielzelle eingebaut wird, um sicherzustellen, dass die Fixierung an alle zukünftigen Tochterzellen weitergegeben wird, wenn sich die Wirtszelle teilt. Dadurch eignen sich lentivirale Vektoren ideal zur Behandlung von Krankheiten, bei denen sich Zellen häufig teilen, wie zum Beispiel Blutkrebs.
2. **Adeno-assoziierte Virusvektoren**: Im Gegensatz zu lentiviralen Vektoren inserieren Adeno-assoziierte oder „AAV"-Vektoren ihre DNA-Fracht nicht in die Wirts-DNA; Stattdessen hinterlegen diese Vektoren das korrigierte Gen direkt außerhalb des Genoms im Kern der Wirtszelle. Wenn sich die Wirtszelle teilt, erbt nur eine der Tochterzellen das „Fix" – daher ist AAV am besten für Gewebe geeignet, die sich nicht schnell teilen, wie Leber, Auge, Muskel- oder Nervenzellen.

Das Wiederaufleben des Interesses an der Entwicklung von Genom-Medikamenten (Gen- und CART-Therapien) durch kommerzielle Biotechnologieunternehmen sowie akademische Zentren hat zu einer erheblichen Nachfrage nach viralen Vektoren geführt. Vor nur fünf Jahren beschränkte sich die Virenentwicklung auf eine Handvoll Labore. Aufgrund der Komplexität und der strengen Spezifikationen der Herstellung hat der Bedarf im kommerziellen Maßstab das Angebot übertroffen. Einige Unternehmen zielen auch auf den Bau von Gentherapieplattformen auf breiterer Ebene ab und statten sich nicht nur mit der erforderlichen Virusversorgung aus, sondern auch mit den Werkzeugen zum Bau von Vektoren, die in der Lage sind, in neue Gewebe und damit in neue Krankheitsbereiche vorzudringen.

Abbildung 4: Die Vektorauswahl ist der Schlüssel für die Zielgewebe-/Organspezifität

Target organ	Vector type
Eye	AAV2, rAAV2, AAV2.7m8 AAV4, AAV5, AAV6, AAV8, AAV-ChR2
Liver	AAV3, AAV8, AAV9, AAVrh10, SPK-200
Blood (bone marrow)	Lentivirus, AAV5
Muscle	AAV1, AAV5, AAV8, AAV9, rAAVrh74
Central nervous system (brain)	AAV2, AAV4, AAV5, rAAV6, AAV9, AAVrh10
Heart	AAV1, AAV2i8, AAV9
Pancreas	AAV8

Quelle: Goldman Sachs Global Investment Research

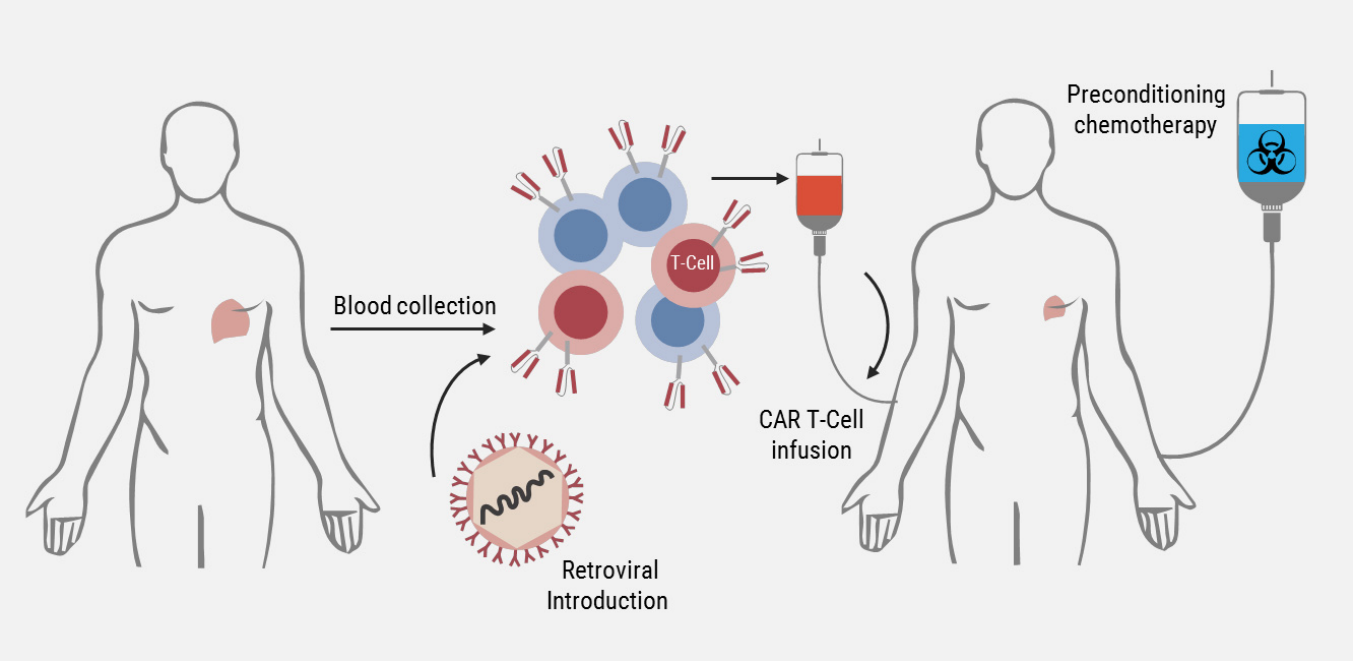
Zelltherapie: Zellen zur Bekämpfung von Krebs (CAR T und TCR)

Zelltherapie ist eine Technologie, die die Fähigkeit der Gentherapie nutzt, ein gewünschtes Gen in eine Zelle einzufügen (das dann in ein Protein übersetzt wird, um eine bestimmte Funktion zu erfüllen) und auf zellulärer Ebene arbeitet, um verbesserte Zellen in den Körper zu infundieren, um Krankheiten zu bekämpfen . Speziell bei Krebs haben gentechnisch veränderte Immunzellen (T-Zellen) bemerkenswerte Fortschritte gemacht, wobei CAR T und TCR zwei der fortschrittlichsten Zelltherapien sind. Im Fall von chimären Antigenrezeptor (CAR) T- oder T-Zellrezeptor (TCR)-Therapien werden T-Zellen von Patienten geerntet und eine lentivirale Gentherapie verwendet, um einen CAR einzufügen, der auf ein spezifisches Antigenprotein in Krebszellen gerichtet ist. Diese T-Zellen werden dann gezüchtet und den Patienten reinfundiert, so dass diese "verbesserten" T-Zellen eine neue Fähigkeit haben, spezifische Krebszellen im Körper zu erkennen und zu beseitigen.

(CD19+, BCMA+ usw.) glauben wir nicht, dass alle Genom-Medikamente gleich sind und es Raum für die Spieler gibt, sich zu differenzieren.

Wie die Immunonkologie nutzt die Zelltherapie die natürlichen krankheitsbekämpfenden T-Zellen des Körpers, um Krebs zu bekämpfen; Im Gegensatz zu immunonkologischen Behandlungen (wie Checkpoint-Inhibitoren Opdivo und Keytruda), die die natürlichen Immun-T-Zellen des Körpers bei der Krebsbekämpfung unterstützen, indem sie lokale Tumor-Immunsuppression oder „Bremsen" entfernen, sind CART-Therapien „verstärkte" Immunzellen, die gezeigt haben beeindruckende Wirksamkeit, wo Checkpoint-Inhibitoren versagt haben. Bei der CAR-T-Behandlung werden die T-Zellen eines Patienten durch eine Blutentnahme gesammelt und dann mit einem CAR ausgestattet, das so konzipiert ist, dass es Ziele auf der Oberfläche von Tumorzellen anvisiert. Wenn diese manipulierten CAR-T-Zellen wieder in das Blut eingebracht werden, lenkt der CAR die T-Zelle zum Ort des Tumors, wo sie dann giftige Chemikalien freisetzen und Krebszellen lokal abtöten kann.

Abbildung 5: Gentherapie für Krebs (CAR T)



Quelle: Goldman Sachs Global Investment Research

Da CARs Ziele nur auf der Oberfläche von Tumorzellen erkennen können, eignen sie sich nicht so gut für die Behandlung von soliden Tumoren (im Gegensatz zu Blutkrebs), bei denen sich das Ziel des Rezeptors innerhalb der Zellen befindet. Wie CELG/Juno auf der American Society of Hematology (ASH) im Dezember feststellten, befinden sich 60 % der Top-50-Krebsantigene in Zellen, was die CART-Strategie für die meisten Krebsarten weniger wirksam oder unwirksam macht. Dies hat Unternehmen wie CELG/Juno, GILD/Kite, ADAP, BLUE und BLCM dazu veranlasst, in eine andere Form der T-Zell-Technik zu investieren, die das Potenzial hat, Ziele in Tumorzellen zu erkennen.

Die als „TCR" bekannte Therapie verleiht den T-Zellen die Fähigkeit, einzigartige Proteine (Antigene) zu erkennen, die in bestimmten Krebszellen vorkommen. Bisher deuten frühe klinische Proof-of-Concept-Daten auf eine Aktivität von TCRs in soliden Tumoren hin. Sollten sich TCRs bei der Behandlung solider Tumore als wirksam erweisen, würde sich die Reichweite der Zelltherapie um mehrere Größenordnungen erweitern

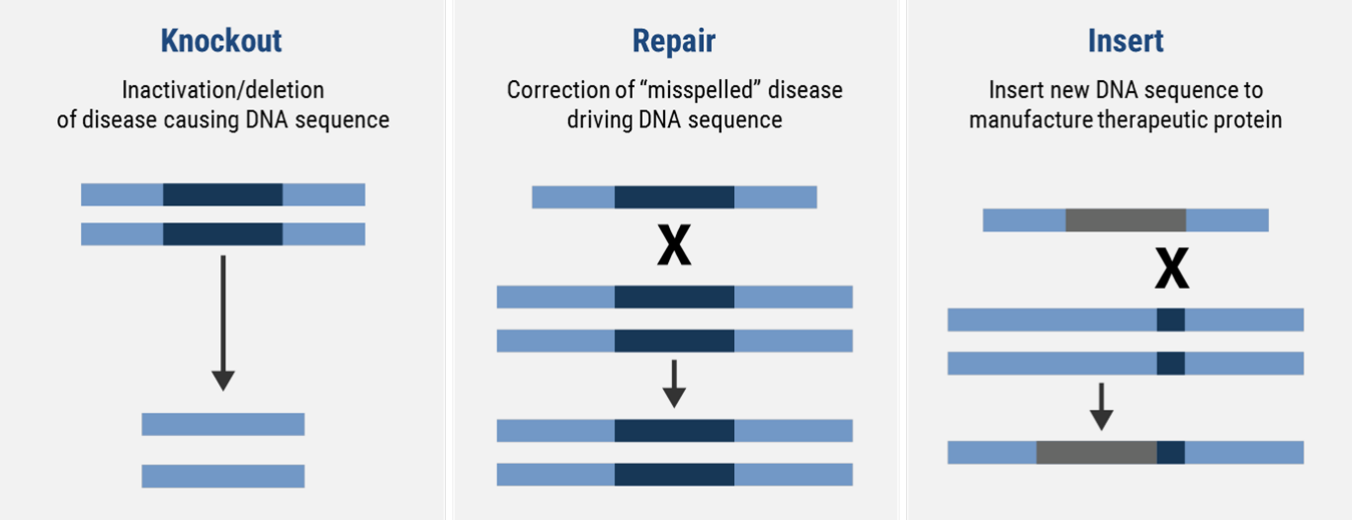
Größe angesichts der häufigsten Krebsarten – Lungen-, Brust-, Prostata-, Dickdarm- und Hautkrebs – allesamt solide Tumore.

Gen-Editierung: Die nächste Grenze

Bei allem Versprechen hat die Gentherapie 2.0 ihre eigenen Grenzen, die von der Bereitstellung viraler Vektoren bis hin zur potenziellen Notwendigkeit einer erneuten Dosierung und der Fähigkeit zur erneuten Dosierung reichen. Die Geneditierung, eine verwandte, aber noch im Entstehen begriffene Technologie, hat das Potenzial, einige dieser Herausforderungen anzugehen und den adressierbaren Pool an Krankheitsbereichen zu erweitern. Die Technologie steckt jedoch noch in den Kinderschuhen, und Wirkstoffkandidaten stehen gerade erst am Anfang der Klinik.

Die Genbearbeitung nutzt spezifische Enzyme/Proteine, um die DNA einer Zelle direkt zu modifizieren. Es gibt vier verschiedene Systeme: CRISPR/Cas9, TALEN, Zinkfinger-Nukleasen (ZFN) und Meganukleasen (obwohl einige Experten Meganukleasen als TALENs klassifizieren). Andere verwandte Gen-Editing-Techniken umfassen MegaTAL (Kombination aus Meganuklease und TALEN) und homologe Rekombinations-Genkorrektur. CRISPR/Cas9 hat sich als das vielseitigste, erschwinglichste und einfachste Gen-Editierungssystem herausgestellt, obwohl Biotechnologieunternehmen auch alternative Editierungssysteme entwickeln, die sich durch die Spezifität der Ziel-DNA-Sequenz, Off-Target-Editing-Ereignisse und Spezifität (Ausmaß der Übereinstimmung mit beabsichtigtes DNA-Ziel). Im Gegensatz zur Gentherapie, die nur eine korrigierte Sequenz einfügen kann, um eine fehlerhafte oder fehlende Sequenz zu überschreiben, Gen-Editing-Technologie kann wie eine „molekulare Schere“ funktionieren, die ein krankheitsverursachendes Segment ausschneidet oder repariert und/oder „korrigierte“ Segmente einfügt. Die Genbearbeitung hat auch das Potenzial, Krankheiten anzugreifen, bei denen mehrere Gene durch Multiplexing (Einführung mehrerer Genbearbeitungen gleichzeitig) involviert sein können, was durch Gentherapie nicht erreicht werden kann.

Abbildung 6: Gene Editing kann DNA ausschalten, reparieren oder einfügen



Quelle: Goldman Sachs Global Investment Research

CRISPR/Cas9 ist derzeit aufgrund von Einschränkungen bei der Verabreichung auf eine Handvoll Krankheiten beschränkt, sollte sich jedoch mit fortschreitender Technologie auf weitere Erkrankungen erstrecken (siehe Erkenntnisse aus unserem Innovation Symposium-Panel zu CRISPR weiter unten in diesem Bericht). Der aktuelle Verabreichungsansatz nutzt mit Fett ausgekleidete Kapseln (Lipid-Nanopartikel, LNPs) sowie virale Vektoren (z. B. AAV), um die CRISPR/Cas9-Bearbeitungsmaschinerie und Leit-RNAs zu liefern

(gRNAs, die CRISPR/Cas9 zu einer bestimmten DNA-Stelle zur Bearbeitung leiten) vorzugsweise zur Leber. Verschiedene LNPs und Plattformen werden untersucht, um CRISPR/Cas9 in andere Zellen zu transportieren, einschließlich der Verwendung viraler Vektoren ähnlich der Gentherapie.

Es gibt jedoch noch erheblichen Optimierungsspielraum, um Gen-Editing-Medikamente der nächsten Generation mit verbessertem Gewebe-Targeting und größerer Spezifität zu entwickeln, um potenzielle Off-Target-Editierungen zu minimieren, die Persistenz/Verpflanzung von Zellen zu verbessern und polygene Störungen zu behandeln.

Wir sprachen mit führenden Wissenschaftlern auf dem Gebiet der Geneditierung, darunter Andrew May, Senior Director of Genome Engineering, Chan-Zuckerberg (CZ) Biohub (unabhängiges gemeinnütziges Forschungszentrum, das sich darauf konzentriert, die Zusammenarbeit zwischen Wissenschaftlern und großen akademischen Einrichtungen in allen Regionen voranzutreiben, um die Wissenschaft zusammenzubringen und Technologie zur Erforschung von "Blue-Sky"-Gebieten und Projekten mit hohem Risiko und hoher Belohnung zur Lösung der Gesundheitsprobleme der Welt). Ein KOL betrachtete CRISPR/Cas9 als ein robustes, aber benutzerfreundliches System mit einer sehr hohen Bearbeitungseffizienz, nannte jedoch die Spezifität (Ausmaß der Übereinstimmung mit dem beabsichtigten DNA-Ziel) als einen der Hauptnachteile von CRISPR/Cas9 gegenüber anderen Gene-Editing-Systeme. Er merkte jedoch an, dass diese Gen-Editing-Technologien alle konstruiert/optimiert werden können und betrachtet die Spezifität daher nicht als besorgniserregend. Ein anderer KOL sieht dies als theoretisches Anliegen, das jedoch zu dauerhaften Änderungen führen könnte, die Jahre oder Jahrzehnte später auftreten. Da gRNAs bei der CRISPR/Cas9-Bearbeitung verwendet werden und nicht so fest an die Ziel-DNA binden wie andere Systeme, besteht die Möglichkeit, dass das Gen-Bearbeitungssystem Off-Target-Schnitte durchführt. Unser KOL glaubt jedoch, dass dies durch Folgendes angegangen werden kann: (1) sorgfältiges Screening und Auswahl von gRNA oder mRNA, um Off-Target-Bindung zu eliminieren; (2) Verwendung einer geeigneten Verabreichungsmethode, z. B. ex vivo, wo das Cas9-Protein nur einen Tag lang verbleibt, damit es nicht im Körper verbleibt und möglicherweise Off-Target-Bearbeitungen verursacht; und (3) Entwicklung neuer Cas9-Endonukleasen, die Wildtyp-DNA nicht binden. Sie stellten fest, dass CRISPR/Cas9 mit einer Dosis mehr als 80 % der Zellen ex vivo bearbeiten kann. Aber, Angesichts von Sicherheitsbedenken (theoretisches Risiko von Off-Target-Editing) hält die Technologie gezielt Einzug in die Klinik. Sie erwarten einen anfänglichen Fokus auf die Behandlung schwerer genetischer Erkrankungen mit erheblicher Morbidität/Mortalität, bei denen das Nutzen-Risiko-Verhältnis sehr klar ist, und Fortschritte werden in der Zukunft erzielt, um eine noch breitere Entwicklung zu ermöglichen. Ein weiterer Bereich der Optimierung ist die Technologie, die benötigt wird, um CRISPR in eine Vielzahl von menschlichen Geweben einzubringen, da dies je nach Krankheit unterschiedlich ist. Die vorhandene Technologie (AAVs und LNPs, die mit gentherapeutischen Ansätzen entwickelt wurden) ermöglicht die Abgabe von CRISPR an Auge, Leber und bestimmte Blutzellen, und daher standen Krankheiten, die diese Organe betreffen, im kurzfristigen Fokus. Laut unseren KOLs scheint die Genbearbeitung als biologisches Werkzeug konzeptionell attraktiv und revolutionär zu sein. Während die genomische Revolution gerade erst begonnen hat, das Potenzial der Genbearbeitung hat kaum an der Oberfläche gekratzt. Dr. May sieht eine Zukunft, in der Gentherapie und Genbearbeitung wahrscheinlich nebeneinander existieren werden, da es bestimmte Bereiche gibt, in denen Gentherapie besser funktionieren wird als Genbearbeitung, obwohl er glaubt, dass die Technologie Auswirkungen auf weniger vielseitige Plattformen wie RNAi haben wird. Die Vielseitigkeit der Geneditierung wird ihren Einsatz in ehemals therapeutischen Bereichen wie in der Landwirtschaft zur gentechnischen Veränderung von Nutzpflanzen und Lebensmitteln ermöglichen. Angesichts der Tatsache, dass Pflanzen ohne Spuren fremder DNA genetisch verändert werden könnten, ist es möglich, dass sie außerhalb des Geltungsbereichs der Regulierungsbehörden liegen, was ihre Wirkung viel schneller und stärker macht. Auf die Frage nach Keimbahnbearbeitung und „Designerbabys“ räumte er die ethischen Überlegungen ein und dass es einige Bedenken geben sollte, wenn Menschen Verbesserungen anstreben.

Gene Editing ist auch eine Plattformtechnologie für die Entwicklung von Krebstherapien. Angesichts der sofortigen Verfügbarkeit nach der Diagnose und der geringeren Rate an Medikamentenvariabilität und Herstellungsfehlern sehen wir die allogene T-Zelltherapie als die Zukunft an.

Interview with Dr. Daniel Rader

Chair of Genetics, University of Pennsylvania School of Medicine

Daniel J. Rader, MD, ist eine weithin anerkannte internationale Führungspersönlichkeit auf dem Gebiet der Humangenetik und Vorsitzender der Abteilung für Genetik an der Perelman School of Medicine an der University of Pennsylvania. Als prominenter Mediziner und Wissenschaftler auf dem Gebiet der Lipid- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist Dr. Rader seit über 20 Jahren Fakultätsmitglied der Universität und Seymour-Gray-Professor für Molekularmedizin.

Was ist Gentherapie? Wie disruptiv ist diese Technologie?

Die Gentherapie stellt die Expression eines Gens bereit, wo es aufgrund von Mutationen fehlt oder defekt ist (was zu einer Krankheit geführt hat). Die Technologie ist disruptiv, wenn sie bestehende Ansätze signifikant verdrängen kann. Die frühe Phase der Gentherapien wird für Erkrankungen entwickelt, bei denen ein hoher ungedeckter Bedarf und ein Mangel an bestehenden Behandlungsoptionen besteht. Daher ist diese Behandlungsmethode wichtig, und der Erfolg auf diesem Gebiet wird wahrscheinlich eine transformierende Wirkung auf Patienten mit seltenen genetischen Erkrankungen haben.

Wo stehen wir derzeit in Bezug auf die wissenschaftliche Entwicklung auf diesem Gebiet?

Wir befinden uns noch in den Anfängen der Entwicklung von Gentherapie-Medikamenten, wobei die Therapien gerade erst beginnen, die Zulassung zu erhalten. Hinsichtlich der Vektorauswahl, des Promotordesigns, der Genexpression und der Regulation der Expression besteht noch erheblicher Spielraum für weitere Optimierungen. Basierend auf klinischen und, was noch wichtiger ist, präklinischen Daten wird angenommen, dass Adeno-assoziierte Viren (AAV) nicht mit einem Karzinogeneserisiko verbunden sind, und Lentiviren, bei denen aufgrund der Biologie potenziell mehr Bedenken bestehen, haben kein größeres Signal/Risiko für eine Karzinogenese gezeigt Krebs auch nicht. Während AAV-basierte Vektoren die am häufigsten verwendeten Vektoren in der Klinik sind, erwarte ich Durchbrüche auf diesem Gebiet, die zur Entwicklung anderer Vektortypen führen werden.

Gibt es niedrig hängende Früchte in Bezug auf Zielkrankheiten? Können wir über monogenetische Krankheiten hinaus denken?

Ich sehe Krankheiten wie Hämophilie als niedrig hängende Früchte, bei denen die Wiederherstellung eines Teils der Gen-/Proteinexpression zu einer signifikanten Verbesserung der Symptome führt. Angesichts der Größe des Marktes ist Hämophilie auch als frühes Gentherapie-Krankheitsziel einzigartig. Seltene Erkrankungen, z. B. metabolische Lebererkrankungen, sind ein gutes Ziel, da es sich meist um rezessive Erkrankungen handelt, die zu einem Mangel an spezifischer Protein-/Enzymexpression führen. Ich gehe davon aus, dass die Gentherapie in den nächsten 5-10 Jahren einen signifikanten Einfluss auf seltene Krankheiten haben wird. Neben monogenen Erkrankungen hat die Gentherapie ein erhebliches Potenzial bei häufigeren Erkrankungen, bei denen die Regulierung der Genexpressionsniveaus eine therapeutische Wirkung haben kann. Zum Beispiel die Regulierung des Adiponektinspiegels, eines insulinsensibilisierenden Proteins, bei Patienten mit Typ-I-Diabetes könnte möglicherweise die Insulinsensitivität bei Patienten wiederherstellen und auch die Auswirkungen von Fettleibigkeit auf Diabetes abschwächen und wirklich störend sein. Mit zunehmender Reife der Technologie sehe ich eine Möglichkeit der Genvermehrung, die eine Expansion in viel größere Märkte ermöglichen würde.

Müssen wir mit einer „kurativen" Gentherapie rechnen? Wie weit sind sie entfernt?

Während Fragen zur Dauerhaftigkeit der AAV-Gentherapie noch zu beantworten sind, sind die bisherigen präklinischen/klinischen Daten gut und ermutigend. Ob diese erste Generation von Gentherapien eine lebenslange Genexpression oder eine „Heilung" bieten kann, ist schwer zu sagen, und wir setzen möglicherweise unrealistische Erwartungen für einen einzigen Schuss mit

die aktuellen AAV-Vektoren. Ich bin jedoch optimistisch, dass sie über Jahre und möglicherweise mehr als ein Jahrzehnt therapeutischen Nutzen bieten werden, und mit fortschreitender Wissenschaft glaube ich, dass der Verlust der Genexpression in Zukunft durch eine erneute Dosierung, möglicherweise mit einem anderen Serotyp oder durch, angegangen werden könnte Ein anderer Versuch.

Was sind die Herausforderungen in der Gentherapie?

Ein wichtiges Thema in der Gentherapie ist die Möglichkeit, Patienten erneut zu verabreichen, aber ich bin sehr zuversichtlich, dass dies in Zukunft erfolgreich angegangen wird. Eine weitere Herausforderung ist die Behandlung von Patienten, die bereits neutralisierende Antikörper gegen den AAV-Vektor haben, wodurch das Medikament weniger wirksam wird. Das Erreichen eines ausreichenden Genexpressionsniveaus für einen therapeutischen Nutzen kann bei einigen Krankheiten wie Hämophilie erreichbar sein, aber andere Zustände wie homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH) erfordern viel höhere Expressionsniveaus. Das Targeting des geeigneten Gewebe-/Zelltyps ist ebenfalls ein wichtiges Ziel der Gentherapie. Während die Leber ein einfaches Ziel war, sind andere Ziele schwieriger, wie das Zentralnervensystem aufgrund der Notwendigkeit einer ausreichenden Verbreitung im Gehirn (obwohl es einige gute klinische Daten bei Krankheiten wie spinaler Muskelatrophie gibt), Skelettmuskeln und dem Herzen. Zu den wichtigsten zu behandelnden Themen gehören die gezielte Behandlung von Geweben/Organen bei Multisystemerkrankungen, die sichere Verabreichung ausreichender Dosen und die Entwicklung besserer viraler Vektoren. Ein Ansatz könnte darin bestehen, auf die Leberexpression von Enzymen/Proteinen abzuzielen, die dann ins Blut gelangen und die Funktion von Enzymersatztherapien nachahmen.

Können Sie die Gentherapie im Zusammenhang mit Krebs (CART und TCR) beschreiben?

Die Gentherapie kann auch verwendet werden, um die eigenen Zellen eines Patienten ex vivo (außerhalb des Körpers) zu modifizieren und sie dann erneut zu infundieren, um Krebszellen effektiver anzugreifen und abzutöten. Während sich dies vom Gentherapie-Ersatz eines defekten oder fehlenden Gens unterscheidet, passen CAR-T- und TCR-Zelltherapie unter eine breitere Definition der Gentherapie.

Wie sehen Sie die Auswirkungen der CART-Krebsgentherapie in 10 Jahren?

Die CAR-T-Therapien haben bisher in Bezug auf ihre Wirksamkeit einen Wandel bewirkt, und ich gehe davon aus, dass eine weitere Verfeinerung und Optimierung der Technologie zu sichereren und wirksameren Medikamenten führen wird, die in frühere Krebsbehandlungen eingeführt werden. Das Targeting solider Tumore wird jedoch schwieriger sein. Ich glaube, dass es nur wenige attraktive Ziele für diese Technologie gibt, und erwarte daher einen langen Entwicklungsweg, bei dem der Erfolg wahrscheinlich auf diese wenigen spezifischen soliden Tumoren beschränkt sein wird. In den nächsten zehn Jahren wird die CAR-T-Technologie jedoch wahrscheinlich auf andere Zellen wie Makrophagen ausgedehnt und zur Behandlung von Nicht-Krebserkrankungen wie Autoimmunerkrankungen eingesetzt.

Was ist Gene Editing? Warum und wo wollen wir dieses Tool einsetzen? Wird es die Gentherapie obsolet machen?

Konzeptionell erscheint Gen-Editing als biologisches Werkzeug attraktiv und revolutionär. Angesichts von Sicherheitsbedenken und dem theoretischen Risiko des Off-Target-Editings hält die Technologie jedoch gezielt Einzug in die Klinik. Es wird wahrscheinlich zunächst bei Krankheiten mit sehr hohem ungedecktem Bedarf und hohem Sterblichkeitsrisiko bei Patienten eingesetzt, bei denen das potenzielle Risiko einer Genbearbeitung im Zusammenhang mit einer unbehandelten Krankheit verringert ist. Wenn die Sicherheit nachgewiesen ist, könnte die Genbearbeitung schließlich bei Menschen mit weniger schweren Erkrankungen oder in einem prophylaktischen Umfeld breiter angewendet werden. Während die Genbearbeitung die Gentherapie theoretisch in 20-30 Jahren ersetzen könnte, glaube ich, dass die Gentherapie kurzfristig bestehen bleiben wird und die Bearbeitung eher zunehmen wird

und erweitern Sie den gesamten adressierbaren Markt.

Was ist das Einzigartige an CRISPR (im Vergleich zu den anderen), das einen so schnellen Fortschritt auf dem Gebiet der Genbearbeitung vorangetrieben hat?

CRISPR hat sich aufgrund seiner Erschwinglichkeit, Spezifität und Flexibilität (und klinischen Anwendungen) im Vergleich zu anderen Technologien wie ZFNs (Zinkfinger-Nukleasen) und TALENs als bevorzugtes Gen-Editierungssystem („swept other as a organic tool") herausgestellt, obwohl Meganukleasen ein solches sind Ausnahme und wird in einigen klinischen Studien verwendet. Eine gemeinsame Herausforderung besteht jedoch darin, alle Komponenten der Gen-Editing-Maschinerie in ausreichenden Mengen in die Zielgewebe/-zellen einzubringen, um einen klinischen Nutzen zu erzielen. In Bezug auf die Sicherheit ist CRISPR/Cas9 zwar in der Lage, sehr spezifische Nukleotidbasen-Editierungen vorzunehmen, aber Spezifität und Off-Target-Editierung sind ein wichtiges Anliegen.

In welchen Branchen wird CRISPR wahrscheinlich die größten Auswirkungen haben?

Ich sehe eine weit verbreitete Anwendung in der Therapie, der Landwirtschaft (große Auswirkungen), der tierärztlichen Behandlung und der Modifizierung von Nutztieren. Angesichts der Herausforderungen und Strenge der klinischen Entwicklung von Humanarzneimitteln wird die Entwicklung therapeutischer Anwendungen mehr Zeit in Anspruch nehmen. Ich bin auch optimistisch, Gene Drives kontrolliert einzusetzen.

Wie werden Gen-Editierung und CRISPR in 10 Jahren aussehen? Werden die heutigen Tools durch Technologien der nächsten Generation ersetzt?

Ich glaube, dass das grundlegende Konzept und die Maschinerie der Genbearbeitung und des CRISPR-Systems hier bleiben werden. Fortschritte und neue Entdeckungen in der Technologie könnten jedoch zu Verbesserungen in der Art und Weise führen, wie das Enzym (Cas9) DNA bearbeitet, z. B. DNA-Basen ohne Schnitte ersetzt.

Was sind einige andere wichtige Punkte, die bei der Weiterentwicklung des Bereichs der Genbearbeitung zu beachten sind?

Konzeptionell könnte Gen-Editing als Prophylaxe bei Patienten eingesetzt werden, bei denen das Risiko besteht, eine Krankheit zu entwickeln, z. B. Herzerkrankungen, Brustkrebs usw. Dies könnte in einem Jahrzehnt mit Gentherapie/Editing möglich werden, aber die Sicherheit muss sehr gut etabliert sein. Dies würde eine Verlagerung von der Verwendung von Gentherapie/Bearbeitung von der Behandlung zur Vorbeugung von Krankheiten bedeuten.

Die ethischen Implikationen der Genbearbeitung sind tiefgreifend, wenn es um die Anwendung bei Menschen ohne Krankheit geht, wie z. B. beim Embryo, Fötus, Ei oder Sperma. Während die Aussicht auf Genom-Editierung vor der Implantation, um sicherzustellen, dass ein Kind keine tödliche Krankheit entwickelt, gerechtfertigt sein mag, könnte dies einen rutschigen Abhang für andere Anwendungen darstellen.

In Bezug auf RNA-Ansätze zur Bekämpfung genetischer Krankheiten könnten die in der therapeutischen Klasse festgestellten Sicherheitsprobleme bei bestimmten Krankheiten mit hohem ungedecktem Bedarf gerechtfertigt sein. Mit zunehmender Reife der Genbearbeitung könnten RNA-Therapien jedoch in den nächsten 10-20 Jahren obsolet werden.

10 Dinge, die Sie vielleicht nicht über Genommedizin wissen...

1) Die**Das Humangenomprojekt kostete 2,7 Milliarden US-Dollar**und nahm**15 Jahre**fertigstellen. Heute kostet die Sequenzierung des menschlichen Genoms weniger als 1.000 US-Dollar.

2)**Genom-Medikamente**sind seit dem in Entwicklung**1990er**. Der Tod eines Patienten in einer klinischen Studie im Jahr 1999 führte jedoch zu einer langen Unterbrechung der weiteren klinischen Entwicklung der Gentherapie.

3) Die**fierste zugelassene Genommedizin**in dem**EU**war QUREs**Glybera**im November 2012 für die Behandlung von Lipoproteinlipase (LPL)-Mangel, während in der**uns**, es war NVS'**Kymriah**zur Behandlung der pädiatrischen akuten lymphoblastischen Leukämie, einer Form von Blutkrebs.

4) Genom-Medikamente können sein**geliefert von**verschiedene Mittel, einschließlich**Lipid-Nanopartikel** (LNPs – kleine mit Lipid ausgekleidete Kapseln) oder**virale Vektoren**.

5) Es dauert**~17 Tage um sich umzudrehen / herzustellen**GILD/Kites Yescarta CAR T-Medikament für diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom.

6) Gemessen an Zahlen,**China ist einer der führenden Anbieter von CART**
Therapieentwicklung mit 164 von 466 Studien, die derzeit im Land durchgeführt werden.

7) Genommedizin hat**Einsatzmöglichkeiten in der Landwirtschaft**—Es besteht das Potenzial, Nutzpflanzen mit neuen Merkmalen wie Krankheitsresistenz, höherem Ertrag und Dürretoleranz zu entwickeln.

8)**KRISPR**ist ein Akronym fürC glänzendR regelmäßigich ZwischenraumS kurzP alindromischR wiederholt, während Cas9 istC RISPRals assoziiertes Protein9 .

9) Die**Das CRISPR/Cas9-System hat sich in Bakterien entwickelt**als Abwehrmechanismus gegen Viren und ist über Bakterienarten weit verbreitet.

10) Ein**2017 wurde der erste menschliche Embryo erfolgreich einer Geneditierung unterzogen**mit CRISPR/Cas9 in den USA. Wissenschaftler in China haben jedoch drei frühere Berichte über die Bearbeitung menschlicher Embryonen gemeldet.

Dimensionierung der Chance der Genommedizin

Wir sehen ein potenzielles TAM von über 4,8 Billionen US-Dollar für die Genommedizin

Wir sehen eine bedeutende Marktchance für Genom-Medikamente, die sowohl bestehende Biopharma-Märkte stören als auch neue Profitpools schaffen werden (z. B. genetisch vererbte Blindheit, Krebs der letzten Wahl). In diesem Abschnitt bewerten wir den potenziellen gesamten adressierbaren Markt der Genommedizin in einem „Blauhimmel"-Szenario und identifizieren therapeutische Bereiche mit hohem Wachstumspotenzial, obwohl diese den technologischen Fortschritt erweitern könnten. Wir schätzen, dass der adressierbare Gesamtmarkt für Genom-Medikamente über 4,8 Billionen USD erreichen könnte, was auf der Grundlage verschiedener Annahmen (siehe Details unten) ein „blaues" Szenario widerspiegelt und in dem Genom-Medikamente erfolgreich über ein breites Spektrum häufiger und seltener genetischer Krankheiten vermarktet werden.

Unsere Berechnung der TAM für genomische Arzneimittel basiert auf der folgenden Methodik und den wichtigsten Annahmen:

(1) Preise für Gentherapie/Bearbeitung von 1 Mio. USD pro Behandlung und Zelltherapie von 375.000 USD sowie eine einmalige Vorauszahlung für die Behandlung.

(2) 100 % Durchdringung aller Patienten – sowohl der Patientengruppen mit Vorfällen als auch derjenigen mit vorherrschenden Patienten – angesichts der Attraktivität einer One-Shot-Heilung. In der Praxis wird die Penetration jedoch in beiden Populationen geringer sein.

(3) TAM erfasst nur US- und EU5-Patienten – daher übersteigt die globale TAM-Möglichkeit 4,8 Billionen US-Dollar.

(4) Unser TAM umfasst ~3,6 Billionen US-Dollar aus dem vorherrschenden Pool, von dem wir annehmen, dass er im Laufe der Zeit erschöpft sein wird, wenn Patienten „geheilt" werden.

Basierend auf unseren Annahmen könnte der weltweite kumulative TAM für die Genommedizin in allen Krankheitsbereichen auf der Grundlage der aktuellen Generation von Technologieplattformen (Gentherapie, Bearbeitung und Zelltherapie) 4,8 Billionen US-Dollar erreichen, angetrieben von der Onkologie (> 1 Billion US-Dollar), der Neurologie (> 1,5 Billionen US-Dollar) und Augenerkrankungen (> 0,5 Billionen US-Dollar). Dem steht ein jährlicher weltweiter verschreibungspflichtiger Umsatz von 1,01 Billionen US-Dollar gegenüber, der nach Schätzungen unabhängiger Dritter (EvaluatePharma) für 2022 prognostiziert wird. Wir sehen die Geschäftsmöglichkeiten sowohl in der Schaffung neuer Gewinnpools, z. B. bei seltenen Krankheiten, als auch in der Störung aktueller Therapien/Märkte, z. B. Krebs, Herz, Neurologie und Virusinfektionen. Wir stellen fest, dass ein erheblicher Teil unseres geschätzten Einnahmenpools von Patienten mit hoher Prävalenz stammt, dh Patienten, die bereits an dieser Krankheit leiden (3,6 Billionen US-Dollar). und sobald diese behandelt sind, sind sie im Wesentlichen „geheilt". Daher wird die Krankheitsinzidenz, dh die Anzahl neuer Patienten, die mit der Krankheit geboren werden oder diese entwickeln, langfristig der Hauptgrund für wiederkehrende Umsätze sein, wobei die Onkologie (1,2 Billionen US-Dollar) die größte Quelle darstellt. Darüber hinaus ist dieses Szenario auch abhängig von der kontinuierlichen Optimierung der Wirksamkeit/Sicherheit der Gentherapie, der Umstellung auf frühere Therapieeinstellungen bei Krebs sowie der Standardisierung und erfolgreichen Skalierung der Herstellung viraler Vektoren, um die kommerzielle Nachfrage zu befriedigen.

Wir sehen derzeit mehrere große Chancen in der Genommedizin: gezielte Krebstherapie mit gentechnisch veränderten Immunzellen und große Markterkrankungen mit a

Single-Gen-Defekt. Angesichts der Tatsache, dass Gentherapie und -bearbeitung zunächst entwickelt werden, um ein einzelnes Gen / eine einzelne Mutationsstelle zu ersetzen, auszuschalten oder zu modifizieren, sehen wir das kurzfristige therapeutische Potenzial der Technologie, die sich um seltene Erkrankungen (z. B. spinale Muskelatrophie, Duchenne-Muskeldystrophie und Sichelzellenanämie) dreht Krankheit) und Blutkrebs. Angesichts des Potenzials für CRISPR/Cas9-Multiplexing (Modifikation mehrerer Gene/Mutationen gleichzeitig) und des besseren Verständnisses der verschiedenen genetischen Treiber bei Krankheiten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Schlaganfall) und Diabetes sehen wir jedoch Raum für Verbesserungen, wenn die Technologie optimiert wird - Wir schließen diese Krankheiten nicht in unsere globale TAM-Schätzung von 4,8 Billionen US-Dollar ein.

Mit zunehmender Reife der Gentherapie / -bearbeitung sehen wir, dass die Technologie in größere Märkte expandiert, einschließlich potenzieller Genvermehrung, Genbearbeitung in der Gebärmutter für tödliche angeborene Krankheiten oder sogar Modifikation von Keimbahnzellen (Sperma und Eizelle), um eine krankheitsverursachende Mutation in einer Population zu eliminieren. Wir betrachten auch Infektionskrankheiten, insbesondere HIV, als geeignet für die Genbearbeitung, da diese Viren spezifische DNA-Sequenzen exprimieren, auf die CRISPR/Cas9 abzielen kann. Im Folgenden führen wir einen tiefen Einblick in die Möglichkeiten der Genommedizin in mehreren therapeutischen Bereichen.

Krebs stellt einen wiederkehrenden Gewinnpool von 1,2 Billionen US-Dollar dar

Wir glauben, dass der Markt für onkologische Therapeutika einen (jährlich wiederkehrenden) TAM von 1,2 Billionen US-Dollar erreichen könnte, verglichen mit den für 2022 prognostizierten 200 Mrd 25,7.000 US-Fälle/Jahr) Krebserkrankungen. Während die Verwendung von gentechnisch veränderten CAR-T-Zellen, die auf spezifische Antigene abzielen, eine beeindruckende Wirksamkeit bei Blutkrebsarten wie Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphom, akuter lymphoblastischer Leukämie und multiplem Myelom gezeigt hat, waren die Fortschritte bei soliden Tumoren langsamer, obwohl jüngste frühe klinische Daten auf eine Aktivität von hindeuten TCR-Zelltherapien bei soliden Tumoren.

Wir glauben, dass CAR-T-Zelltherapien aufgrund ihrer Zugänglichkeit im Kreislaufsystem und der Spezifität der auf der Zelloberfläche exprimierten Antigene, z. B. BCMA bei multiplem Myelom (MM) und CD19 bei Lymphomen und Leukämien, besonders wirksam gegen Blutkrebs sind. Die kürzlich zugelassenen Zelltherapien Kymriah und Yescarta bei pädiatrischer ALL bzw. erwachsenem B-Zell-Lymphom zielen auf die letzte Behandlungslinie ab, aber wir glauben, dass die Optimierung der Technologie in Bezug auf Wirksamkeit, Haltbarkeit, Sicherheit, Antigen-Targeting und Resistenz gegen Immunsuppression zum Einsatz führen wird in früheren Linieneinstellungen.

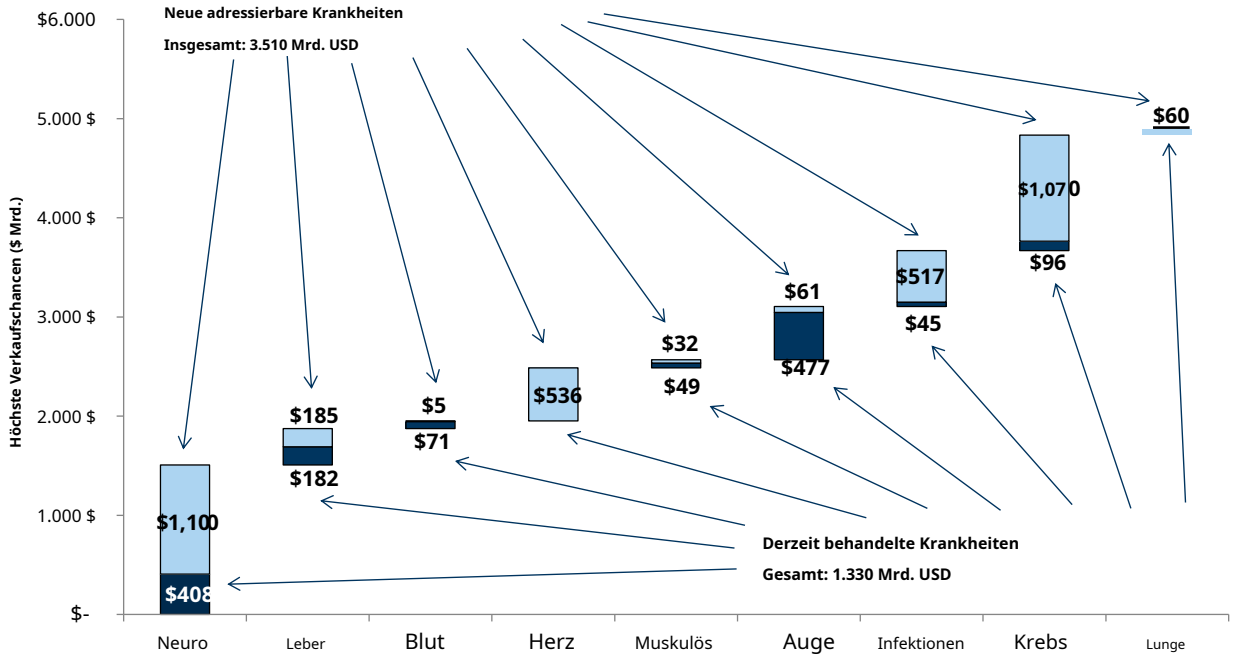
Wir glauben, dass TCRs bei soliden Tumoren vielversprechender sein könnten als der CAR-T-Ansatz, angesichts der biologischen Begründung, dass es weniger Oberflächenantigen-Targets, aber mehr intrazelluläre Antigen-Targets in soliden Tumoren gibt. Während es vielversprechende frühe Anzeichen für eine Wirksamkeit gibt, ist die Zelltherapie bei soliden Tumoren mit mehreren Schwierigkeiten verbunden, die überwunden werden müssen: unter anderem die Heterogenität der Antigenexpression in soliden Tumoren, die immunsuppressive Tumormikroumgebung und die Zellpersistenz im Tumor. Angesichts der Tatsache, dass solide Tumore viel häufiger sind als Blutkrebs, betrachten wir den klinischen Erfolg bei soliden Tumoren als Schlüssel zur Realisierung der potenziellen Marktchance von 1,2 Billionen US-Dollar für gentechnisch veränderte Zelltherapien. Aber,

Die nächste Wachstumschance in diesem Bereich wird wahrscheinlich aus der Optimierung von Zelltherapien resultieren, die zum Einsatz in früheren Behandlungslinien bei CD19+ und BCMA-exprimierendem Blutkrebs und neuen Blutkrebsarten, z. B. AML, führen werden. Auch die Gentechnik anderer Immunzellen wie Makrophagen oder der Einsatz bei Autoimmunerkrankungen können zu neuen therapeutischen Anwendungen führen.

Wir befinden uns in der ersten Welle der Genommedizin

Wir betrachten die aktuelle Generation der Genommedizin als die „erste Welle“ und gehen davon aus, dass in den kommenden Jahren eine nächste Generation optimierter Therapien mit besserer Wirksamkeit, Sicherheit, Zielgerichtetheit und Spezifität auftauchen wird. Wir glauben, dass diese Verbesserungen das Spektrum der behandelbaren Krankheiten auf solide Tumore, multigene Erkrankungen und andere erweitern werden. Wir sehen ein Potenzial von rund 3,5 Billionen US-Dollar durch neue TAMs (Krankheiten ohne bestehende Behandlungen), die durch genomische Medikamente der nächsten Generation angegangen werden können.

Abbildung 7: Erste Welle: Genommedizin repräsentiert einen potenziellen adressierbaren Markt von insgesamt 4,8 Billionen US-Dollar



Quelle: Goldman Sachs Global Investment Research

Die Neurologie stellt einen großen Markt dar, der für die Genommedizin zugänglich ist

Unternehmen wie AVXS und ABEO entwickeln Gentherapien, die auf seltene neurologische Erkrankungen abzielen, aber wir sehen auch ein erhebliches Potenzial in großen Marktindikationen wie der Alzheimer-Krankheit (AD, ~5,4 Mio. USA betroffen) und der Parkinson-Krankheit (PD, ~1 Mio. USA betroffen) . VYGR entwickelt AAV-gerichtete Gentherapien für PD durch Wiederherstellung des AADC-Enzyms und AD durch Tau-Protein-Knockdown. Etwa ein Drittel der Menschen ab 85 Jahren entwickeln AD. Bis 2050 wird in den USA voraussichtlich alle 33 Sekunden ein neuer Fall von AD auftreten, oder fast 1 Million neue Fälle pro Jahr. Die globalen Kosten der Demenz sind von 604 Milliarden Dollar im Jahr 2010 auf 818 Milliarden Dollar im Jahr 2016 gestiegen (+35 %) und werden voraussichtlich 1 Billion Dollar im Jahr 2018 übersteigen (World Alzheimer Report 2016 – aktuellster

Bericht vom 29. März). Wir glauben, dass das Marktpotenzial für eine AD-Gentherapie 1 Billion US-Dollar übersteigen könnte. Bei PD sehen wir eine Marktchance von 200 Milliarden US-Dollar.

Eine Chance von über 500 Milliarden US-Dollar in der Gentherapie von Herzinsuffizienz könnte sich am Horizont abzeichnen

Herzinsuffizienz ist eine fortschreitende und tödliche Erkrankung, von der etwa 5,8 Millionen Patienten in den USA betroffen sind. Der Behandlungsstandard dreht sich um die Prävention von Exazerbationen und die symptomatische Linderung, aber es gibt keine verfügbaren Therapien, um die Krankheit umzukehren oder das Überleben zu verlängern. Während die Bemühungen zur Entwicklung einer Gentherapie in den letzten zehn Jahren erfolglos waren, waren die jüngsten Fortschritte auf diesem Gebiet, einschließlich der Optimierung der Abgabe und des Targeting, vielversprechend. Forscher des Mount Sinai Hospital haben kürzlich erfolgreich Schweinemodelle von Herzinsuffizienz behandelt, die Verbesserungen der Herzfunktion und eine Verringerung der Herzgröße zeigten. Die Daten sind besonders ermutigend, da Schweineherzen ähnlich groß sind wie Menschenherzen. Die getestete Gentherapie zielt auf das Protein Phosphatase-1 ab, das bei allen Patienten mit Herzinsuffizienz vorkommt, und daher kann die Behandlung eher auf eine breite Population als auf Untergruppen von Patienten mit spezifischen Mutationen abzielen. Wir glauben, dass die erfolgreiche Entwicklung einer Gentherapie für Herzinsuffizienz einen neuen Gewinnpool von über 500 Milliarden US-Dollar schaffen könnte, was von einem Preis von 100.000 US-Dollar für eine einmalige Behandlung ausgeht.

Infektionskrankheiten, insbesondere HIV, könnten die nächste Grenze für die Genbearbeitung sein

Viren bestehen aus einem Proteinkapsid (Hülle), das dazu dient, genetisches Material in eine Wirtszelle zu transportieren, die zelluläre Maschinerie zu kooptieren, um DNA zu replizieren und Kapsidproteine zu synthetisieren, die dann zusammengesetzt/freigesetzt werden, um andere Zellen zu infizieren. Die Genbearbeitung ist ideal geeignet, um Viren zu eliminieren, da sie auf den DNA-Bauplan abzielen, der für die Replikation von Viren erforderlich ist. Darüber hinaus ist CRISPR/Cas9 in der Lage, bestimmte DNA-Stücke, die sich möglicherweise in die Wirts-DNA integriert haben, wie beim HIV-Virus, „herauszuschneiden“ und den Mangel an aktuellen Therapien zur Entfernung integrierter DNA zu beheben. Die CDC schätzt, dass die lebenslangen Kosten einer HIV-Therapie 379.000 US-Dollar betragen, wobei die mit Komplikationen und Krankenhausaufenthalten verbundenen Kosten nicht enthalten sind. Wir glauben, dass das One-Shot-Heilungspotenzial der Geneditierung bei HIV besonders attraktiv ist. Hepatitis B und C sind ebenfalls chronische Infektionen, bei denen eine Genbearbeitung entwickelt werden könnte, um ruhende DNA in Leberzellen zu eliminieren, aber wir stellen fest, dass aktuelle antivirale Behandlungen hohe Heilungsraten gezeigt und die vorherrschende Anzahl und Häufigkeit dieser Infektionen erheblich reduziert haben. Da der Pool von HIV- und Hepatitis-Patienten von einer kontinuierlichen Übertragung abhängt, stellen wir fest, dass die allmähliche Eliminierung von Trägern nicht nur die Krankheitsprävalenz, sondern auch die Inzidenz verringern würde.

Bahnbrechende Gentherapien für seltene Erkrankungen

Anfängliche Bemühungen der Gentherapie konzentrierten sich auf seltene Erkrankungen mit hohem ungedecktem Bedarf, bei denen bekannt ist, dass ein einzelner Gendefekt zur Krankheit beiträgt. Die klinischen Proof-of-Concept- und Wirksamkeitsdaten waren bisher überzeugend, und die Dauerhaftigkeit wurde bei Patienten beobachtet, die ~ 8 Jahre lang wegen Hämophilie behandelt wurden. Wir sehen eine Marktchance von ~680 Mrd. USD in der Gentherapie für seltene Krankheiten. Wir betrachten Gentherapie/Editing als potenzielle Bedrohung für die Orphan-Disease-Franchises von Unternehmen, die diese Technologieplattformen nicht besitzen. Wir sehen die Gentherapie derzeit als ideal geeignet für seltene Krankheiten, da viele von ihnen durch eine Mutation in einem einzelnen Gen verursacht werden, das dadurch ersetzt werden kann.

Nachhaltigkeit und Preise...

Das Potenzial, „One-Shot-Heilungen“ zu liefern, ist einer der attraktivsten Aspekte der Gentherapie, der gentechnisch veränderten Zelltherapie und der Genbearbeitung. Allerdings bieten solche Behandlungen im Hinblick auf wiederkehrende Einnahmen ganz andere Aussichten als chronische Therapien, insbesondere bei bestimmten Krankheiten, bei denen es möglich ist, einen großen Teil des vorherrschenden Patientenpools zu heilen (oder zumindest zu verhindern, dass eine zusätzliche Dosis für einen längeren Zeitraum erforderlich ist). Zeitraum). Während dieses Angebot einen enormen Wert für Patienten und die Gesellschaft hat, könnte es eine Herausforderung für Entwickler von Genommedizin darstellen, die nach nachhaltigem Cashflow suchen. GILD ist ein typisches Beispiel, wo der Erfolg seiner Hepatitis-C-Franchise den verfügbaren Pool an behandelbaren Patienten allmählich erschöpft hat.

Wir stellen mehrere potenzielle Lösungen für diese Genommedizinunternehmen vor, um ein attraktives Profil aufrechtzuerhalten.

Lösung 1: Adressieren Sie große Märkte: Hämophilie ist ein WW-Markt mit einem Volumen von 9–10 Mrd. US-Dollar (Hämophilie A, B), der jährlich um etwa 6–7 % wächst. Wir schätzen, dass der Hämophilie-A-Markt derzeit etwa 6,5 Milliarden US-Dollar ausmacht, während der Hämophilie-B-Markt etwa 1,2 Milliarden US-Dollar ausmacht.

Lösung 2: Behandeln Sie Störungen mit hoher Inzidenz: Spinale Muskelatrophie (SMA) betrifft die Zellen (Neuronen) im Rückenmark und beeinträchtigt die Fähigkeit zu gehen, zu essen oder zu atmen. Es ist die häufigste genetische Todesursache bei Säuglingen. SMA betrifft etwa 1 von 11.000 Babys und 1 von 50 Personen in den USA ist ein genetischer Träger. Krebs ist auch ein nachhaltiger Markt, da die Patientenpopulation fast ausschließlich ereignisgesteuert ist.

Lösung 3: Ständige Innovation und Erweiterung des Portfolios: Es gibt Hunderte von erblichen Netzhauterkrankungen (genetische Erblindungsformen). Sobald eine Gentherapie für eine genetisch bedingte Augenkrankheit zugelassen ist, könnte die validierte Plattform genutzt werden, um schnell viele weitere augenbasierte Gentherapien zu entwickeln. Das Innovationstempo wird ebenfalls eine Rolle spielen, da zukünftige Programme die rückläufige Ertragsentwicklung früherer Vermögenswerte ausgleichen können.

Case Study

The impact of curative therapies on the hepatitis C market

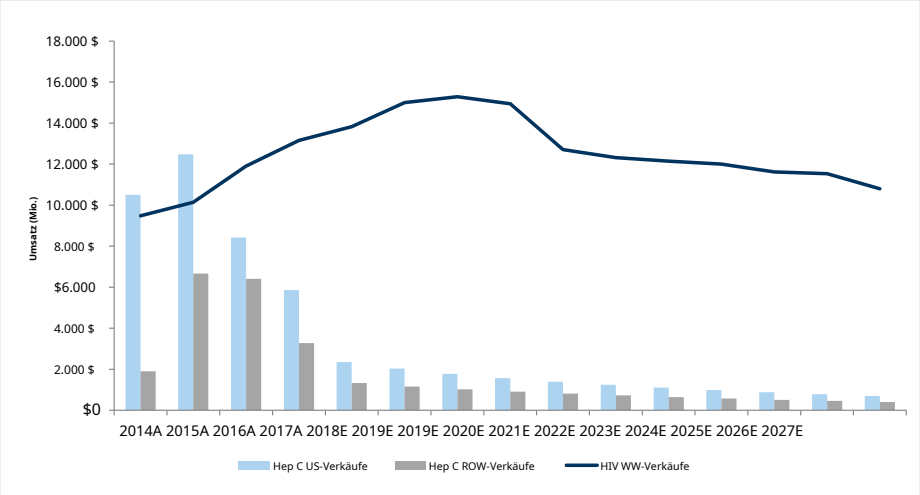
Eine kürzlich von Forschern der Yale University durchgeführte und von Merck (MRK) finanzierte Studie untersucht die Auswirkungen einer verstärkten Früherkennung und Behandlung von Hepatitis C (HCV) auf ihre zukünftige Prävalenz in den USA. Mehr als 5 Millionen Menschen in den USA sind mit HCV infiziert, was es zur häufigsten durch Blut übertragenen Infektion und Hauptursache für Zirrhose in den USA macht. Das Aufkommen neuer antiviraler Medikamente wie Sovaldi und Harvoni, die beide von GILD entwickelt wurden (andere HCV-Spieler wie ABBV, MRK entwickeln auch andere ähnliche Therapien), hat zu Heilungsraten von >90 % mit minimalen Nebenwirkungen geführt und erhöht die Möglichkeit, HCV durch Verringerung des Trägerpools zu eliminieren und so die zukünftige Ausbreitung zu verringern.

Unter Verwendung eines Kompartimentmodells und einer Kalibrierung mit historischen epidemiologischen HCV-Daten wurden die zukünftige Prävalenz, Inzidenz und HCV-bedingte Morbidität/Mortalität bis 2040 hochgerechnet. Basierend auf den Daten könnte die HCV-Gesamtprävalenz im nächsten Jahr um mehr als 80 % sinken 10-20 Jahre allein durch kurative Therapien. Mit einem verstärkten HCV-Screening könnten weitere 150.000 Infektionen über 10-20 Jahre identifiziert werden und HCV im Wesentlichen von nicht-intravenösen Drogenkonsumenten (IVDUs) eliminieren. Der Rückgang der HCV-Prävalenz hat auch nachgelagerte Vorteile, einschließlich weniger Fälle von Zirrhose, Lebertransplantationen und Todesfällen.

Nach der FDA-Zulassung von Sovaldi im Dezember 2013 und Harvoni im April 2014 meldete GILD im Jahr 2014 einen Nettoumsatz von über 10 Milliarden US-Dollar, was es zu einer der erfolgreichsten Medikamenteneinführungen in der Geschichte machte. Sovaldi/Harvoni eliminieren jedoch die zugrunde liegende Ursache von HCV und heilen somit Patienten. Im Gegensatz zu chronischen Therapien wie Hämophilie, bei denen es eine wiederkehrende Einnahmequelle gibt, handelt es sich bei Sovaldi/Harvoni um einmalige Behandlungsschemata, die zu einer Pauschalzahlung führen. Die Einnahmen aus dem HCV-Franchise von GILD in den USA erreichten 2015 mit 12,5 Milliarden US-Dollar ihren Höchststand und sind zurückgegangen, da der Pool an weit verbreiteten und ansprechbaren HCV-Patienten weiter abnimmt, da Screening und Identifizierung neuer Patienten neue Skripte erhalten.

Der schnelle Aufstieg und Niedergang von GILDs Hepatitis-C-Franchise unterstreicht eine der Dynamiken eines wirksamen Medikaments, das eine Krankheit dauerhaft heilt, was zu einer allmählichen Erschöpfung des vorherrschenden Pools von Patienten führt. Im Falle von Infektionskrankheiten wie Hepatitis C verringert die Heilung bestehender Patienten auch die Anzahl der Träger, die das Virus auf neue Patienten übertragen können, wodurch auch der Vorkommenspool abnimmt. Angesichts der Erschöpfung der Patientenpools mit vorherrschenden und auftretenden Patienten benötigen Unternehmen weitere Innovationen, um das Umsatzwachstum aufrechtzuerhalten. Wo ein Vorfallpool stabil bleibt (z. B. bei Krebs), stellt das Potenzial für eine Heilung ein geringeres Risiko für die Nachhaltigkeit einer Franchise dar.

Abbildung 8: GSe GILD Hepatitis C im Vergleich zu HIV-Franchiseverkäufen



Quelle: Goldman Sachs Global Investment Research

Eine Vielzahl von Preis-/Erstattungsmodellen für einmalige Behandlungen

Angesichts des möglichen einmaligen heilenden Charakters der Gentherapie halten wir Preisschilder von über 1 Mio. USD für wahrscheinlich, abhängig von der Größe und Schwere der behandelten Krankheit und dem Nutzen der Behandlung.

In Bezug auf Preis-/Erstattungsmodelle sehen wir drei Möglichkeiten: 1) eine einmalige Festzahlung; 2) eine feste/variable Zahlung, die über mehrere Jahre abgeschrieben wird; 3) ein Pay-for-Performance-Modell im Laufe der Zeit (Payment per Effectiveness). In den USA glauben wir, dass Pay-for-Performance-Modelle angesichts der Möglichkeit, Gesundheitspläne zu wechseln, und der Notwendigkeit, Patienten im Laufe der Zeit zu verfolgen, schwierig sein könnten. Wir erkennen jedoch an, dass in verschiedenen Regionen mehrere und unterschiedliche Preis-/Erstattungsmodelle eingeführt werden können. Im Folgenden finden Sie Beispiele für die unterschiedlichen Preisstrategien in der Genommedizin:

1. Einmalig: Im Jahr 2012 wurde die erste Gentherapie, Glybera von UniQure (QURE) zur Behandlung einer seltenen Krankheit, des familiären Lipoprotein-Lipase-Mangels (LPLD – individuell fehlt das zum Abbau von Fett erforderliche Protein), in der EU zugelassen und kostet 1 Mio. €. Glybera wird jedoch aufgrund mangelnder klinischer Dauerhaftigkeit angesichts des bestehenden Behandlungsstandards (einer streng fettarmen Diät) nicht mehr vermarktet. Eine zweite Gentherapie, Strimvelis von GlaxoSmithKline (GSK), wurde 2016 in der EU zur Behandlung der extrem seltenen Immunerkrankung ADA-SCID zugelassen. Das Medikament kostete 594.000 Euro. Da ADA-SCID in der EU nur etwa 15 Kinder pro Jahr betrifft, ist die Preisgestaltung wahrscheinlich unvergleichlich. Strimvelis bietet die Behandlung auch nur im Ospedale San Raffaele in Mailand, Italien, an.
2. Einmalig mit Leistungskontingenz: Kymriah von NVS, die erste zugelassene CAR-T-Krebsgentherapie, wurde im August 2017 von der FDA für rezidivierende oder refraktäre akute lymphoblastische Leukämie (ALL) bei Kindern und Jugendlichen zugelassen, ein Markt von 1,1 Milliarden US-Dollar. Etwa 3.000 Patienten im Alter von 20 Jahren und jünger in den USA werden jährlich diagnostiziert,

Damit ist es laut dem National Cancer Institute der häufigste Krebs im Kindesalter. Zu den derzeitigen Behandlungsoptionen gehören Chemotherapie und Stammzelltransplantationen, aber etwa 600 Patienten erleiden jährlich einen Rückfall. Die einmalige Behandlung kostete 475.000 $, die Zahlung hängt jedoch von einem erfolgreichen Ergebnis einen Monat nach der Verabreichung ab. Zum Vergleich: Eine klinische Phase-1/2-Studie mit 63 ALL-Patienten führte zu einer Remissionsrate von 83 % innerhalb von drei Monaten – nach 12 Monaten waren 79 % der behandelten Patienten am Leben.

3. Einmalig: Yescarta von Gilead (GILD)/Kite wurde im Oktober 2017 zur ersten kommerziellen Krebsgentherapie für rezidiviertes oder refraktäres großzelliges B-Zell-Lymphom. In einer klinischen Studie der Phase 1/2 wurden 72 % der Patienten mit einer einzigen Infusion behandelt von Yescarta sprachen auf die Therapie an (Gesamtansprechrate), einschließlich 51 % der Patienten, die nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,9 Monaten keinen nachweisbaren Krebs hatten. Die Preise von Yescarta liegen bei 373.000 US-Dollar für diese größere Marktchance im Vergleich zu pädiatrischer ALL, sind jedoch nicht ergebnisbasiert.

4. Ergebnisbasiert: Der einmalige US-Bruttopreis von Luxturna beträgt 425.000 USD pro Auge und entspricht 850.000 USD für zwei Augen. Bei einem Preis von unter 1 Mio. US-Dollar wäre Luxturna nicht von einem Rabatt von 23 % für Krankenhäuser betroffen, die für das 340-B-Arzneimittelrabattprogramm zugelassen sind. Das ergebnisbasierte Preismodell, das von Harvard Pilgrim und Tochtergesellschaften von Express Scripts (für 2 Millionen Leben) unterstützt wird, gewährleistet Kostenrückerstattungen, wenn 1) eine kurzfristige Wirksamkeit nicht 30 bis 90 Tage nach der Behandlung und 2) eine langfristige Haltbarkeit (30 Monate) sichtbar ist) wird nicht gepflegt. Die zulassungsrelevanten Luxturna-Daten von ONCE zeigten eine Verbesserung der Lichtwahrnehmung um ~5 Lux bei Patienten nach 30-90 Tagen, die bis zu einer Nachbeobachtung von 30 Monaten anhielt. Das zweite Modell, das sich auf innovatives Contracting konzentriert, zielt darauf ab, den Aufschlag zu vermeiden, der normalerweise von Behandlungszentren berechnet wird, indem ONCE Luxturna direkt an den Kostenträger oder die Spezialapotheke des Kostenträgers verkauft.

   erfolgsabhängige Rabattkomponente zunächst als Demonstrationsprojekt getestet. Das Management geht davon aus, dass CMS innerhalb eines Jahres mit der Berichterstattung über Luxturna beginnen wird. Die EU-Zulassung ist für das 3. Quartal 2018 auf dem Weg, basierend auf dem Erhalt der Fragenliste für Tag 120 von Luxturna, und wir erwarten, dass ONCE globale Flexibilität in Bezug auf das Medikament demonstrieren wird

   Preisgestaltung/Erstattung mit mehreren Modellen für bestimmte Handelsgebiete.

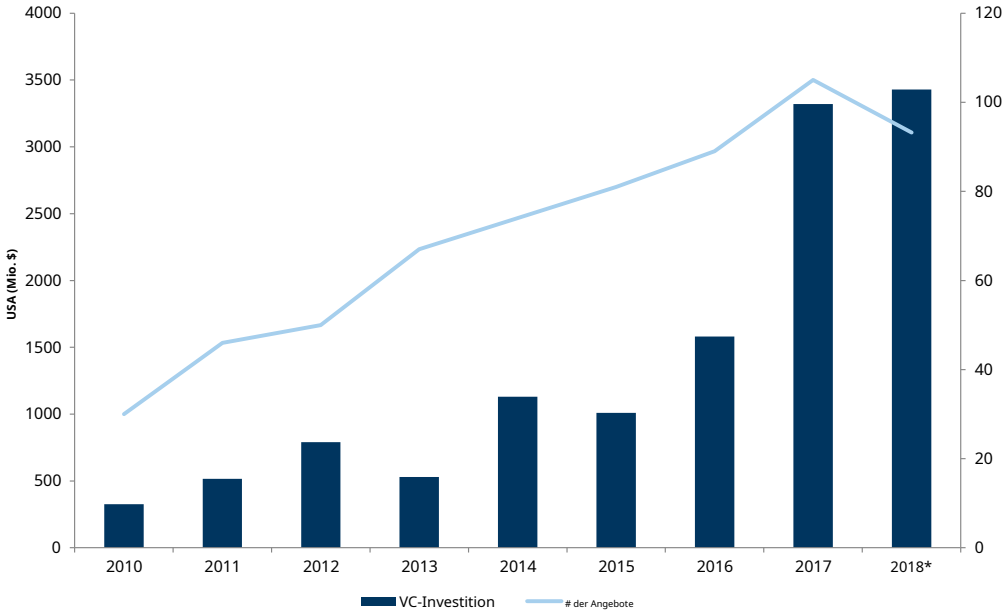
Die Wagnislandschaft

VENTURE CAPITAL HORIZONS

Risikokapital hat eine Schlüsselrolle im Gesundheitssektor gespielt, indem es Kapital und eine Inkubationszeit für frühe Biotechnologie-Startups mit innovativen, aber unbewiesenen Plattformen bereitstellte, um ihre Technologie zu entwickeln, Fachwissen aufzubauen, geistiges Eigentum zu erlangen, Proof-of-Concept-Daten zu generieren und Behandlungen zu ermöglichen zum klinischen oder kommerziellen Stadium vorrücken. Neben traditionellem Risikokapital stellen wir fest, dass viele börsennotierte biopharmazeutische Unternehmen auch Risikokapitalzweige gegründet haben, z. B. RocheVentures, Novo Ventures, Bayer Lifescience Center, Pfizer Incubator, und ihre umfangreichen Ressourcen zur Entwicklung von Technologien nutzen.

Wagniskapitalinvestitionen in den Bereich der Genomik haben sich in den letzten fünf Jahren von 529 Mio. USD auf 3,32 Mrd. USD zwischen 2013 und 2017 beschleunigt, was einem CAGR-Wachstum von ca. 60 % über 4 Jahre entspricht. Bemerkenswerterweise ist die Zahl der Deals nicht parallel zum Finanzierungsvolumen gestiegen, was darauf hindeutet, dass Unternehmen mit neuartigen genomischen Plattformtechnologien im Laufe der Zeit größere Investitionen pro Deal von Risikokapitalfirmen anziehen.

Abbildung 9: Wagniskapitalinvestitionen in die Genomik seit 2010



Quelle: CB Insights, Goldman Sachs Global Investment Research, *YTD

Nuance in der Genommedizin: Plattformen im Fokus

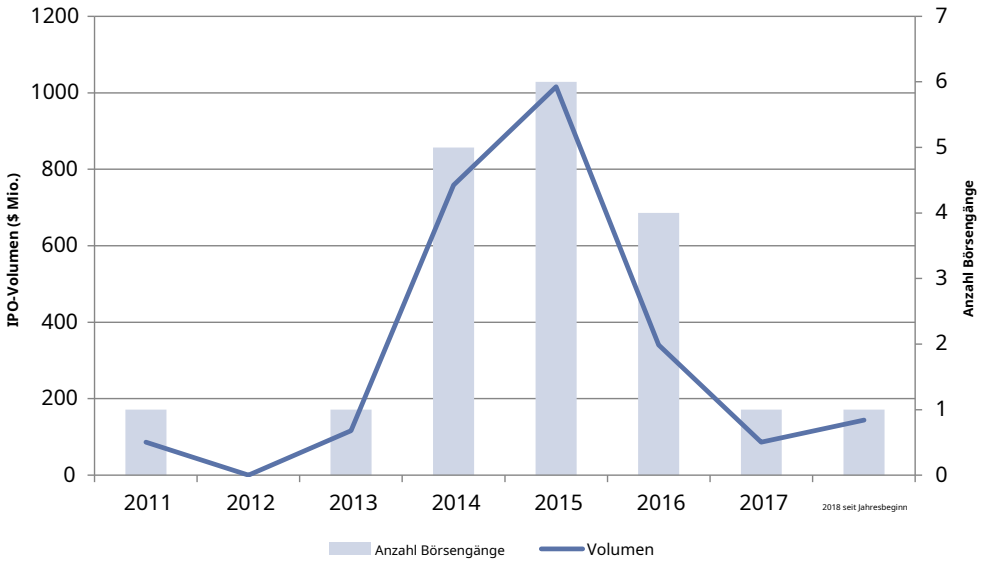
Das enorme Potenzial der Genommedizin, nahezu jedes erkrankte Gewebe zu heilen, bedeutet, dass erfolgreiche Therapien zu einer grundlegenden Veränderung in der Therapeutikabranche führen werden. Kliniker und Forscher treiben Programme für seltene Krankheiten voran, und es ist wahrscheinlich, dass sich der Umfang der adressierbaren therapeutischen Bereiche im Laufe der Zeit erweitern wird.

Die Aussichten für Börsengänge und M&A

Die Zunahme des Risikokapitals, das in Genommedizinunternehmen fließt, hat auch zu einer Reihe von Exits in Form von Börsengängen sowie Interesse aus M&A-Sicht geführt. Der Höhepunkt der IPO-Aktivitäten in der Genommedizin fand 2015 statt, als sechs Genommedizinunternehmen die öffentlichen Märkte erschlossen und mehr als 1 Mrd. Wir stellen fest, dass das erste Unternehmen der nächsten Generation von Genommedizinunternehmen, BLUE, im Jahr 2013 an die Börse ging (IPO). Wir gehen jedoch davon aus, dass die IPO-Aktivitäten in Genommedizinunternehmen und Biotechnologie im Jahr 2018 anziehen werden, angetrieben von einem Zusammenfluss von Marktbedingungen , F&E-Produktivität, die dazu führt, dass mehr Genom-Medikamente in die Klinik gelangen, und günstige Bewertungen (unterstützt durch Erfolge bei der Arzneimittelentwicklung

in diesem Bereich und im regulatorischen Umfeld) – stellen wir fest, dass Genommedizinunternehmen YTD mehr Kapital aufgenommen haben als 2017. Darüber hinaus haben einige der frühen Wellen von Genommedizinunternehmen der nächsten Generation erhebliche Bewertungsgewinne erzielt, da Plattformen und Pipelines gereift sind von der Klinik bis zur Markteinführung vorangeschritten, und Übernahmen haben Prämien angeheizt.

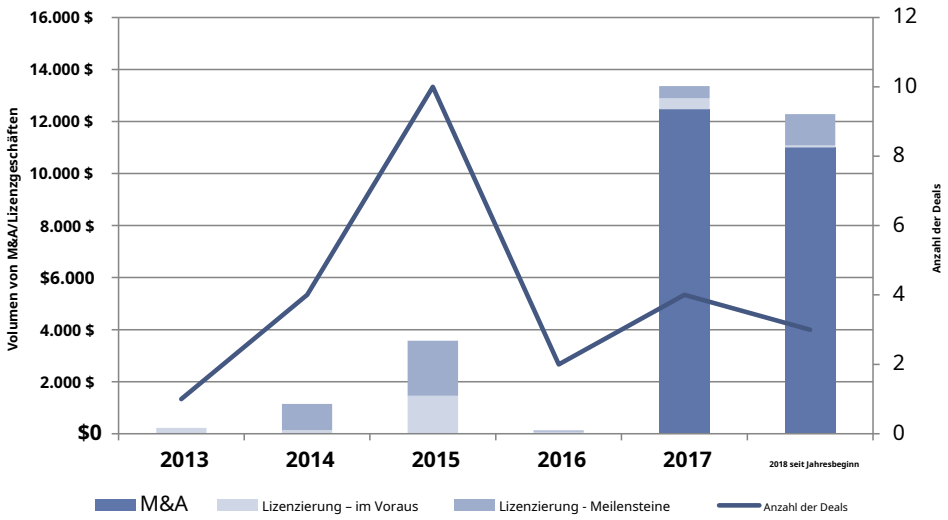
Abbildung 10: IPO-Aktivität von Genommedizin 2011-2018



Quelle: FactSet, Goldman Sachs Global Investment Research

Angesichts ihres Potenzials, den Therapeutikamarkt zu stören, haben Genommedizinunternehmen auch die Aufmerksamkeit großer Biopharmaunternehmen auf sich gezogen. Frühere Geschäftsentwicklungsaktivitäten in diesem Bereich beschränkten sich auf frühe und/oder kleinere F&E-Lizenzierungs- und Kooperationsvereinbarungen (durchschnittliche Lizenzierungsvorauszahlungen von 126 Mio. USD und Meilensteine von 346 Mio. USD) und nicht auf reine Akquisitionen.

Anlage 11: Genommedizin-Lizenzierung und M&A-Deals



Quelle: Goldman Sachs Global Investment Research

Wir rechnen mit weiteren M&A-Aktivitäten im Bereich der Genommedizin, sobald die Vermögenswerte ausgereift sind

Der klinische Erfolg und die behördlichen Zulassungen einer Reihe von Genom-Medikamenten (allerdings in der letzten Krebslinie und bei schweren seltenen Krankheiten) dienen als überzeugender Proof-of-Concept, der zunehmende Aufmerksamkeit von großen Biopharmaunternehmen auf sich gezogen hat, die mit einem verlangsamten Umsatzwachstum und bevorstehenden Patentklippen konfrontiert sind und versuchen, F&E-Pipelines mit diesen disruptiven Technologien/Assets aufzufüllen. Die beiden größten M&A-Transaktionen in der Genommedizin fanden 2017 und 2018 statt und konzentrierten sich ausschließlich auf onkologische Vermögenswerte in der späten klinischen Entwicklung (GILD/Kite und CELG/Juno), im Einklang mit dem historischen Interesse an diesem Bereich. In Bezug auf Fusionen und Übernahmen deutet unsere vorherige Analyse darauf hin, dass Käufer im Onkologiebereich entweder: (1) kommerzielle oder regulatorische Unternehmen bevorzugen – diese sind jedoch rar und ziehen erhebliche Prämien nach sich;

Genommedizin: die nächste Welle

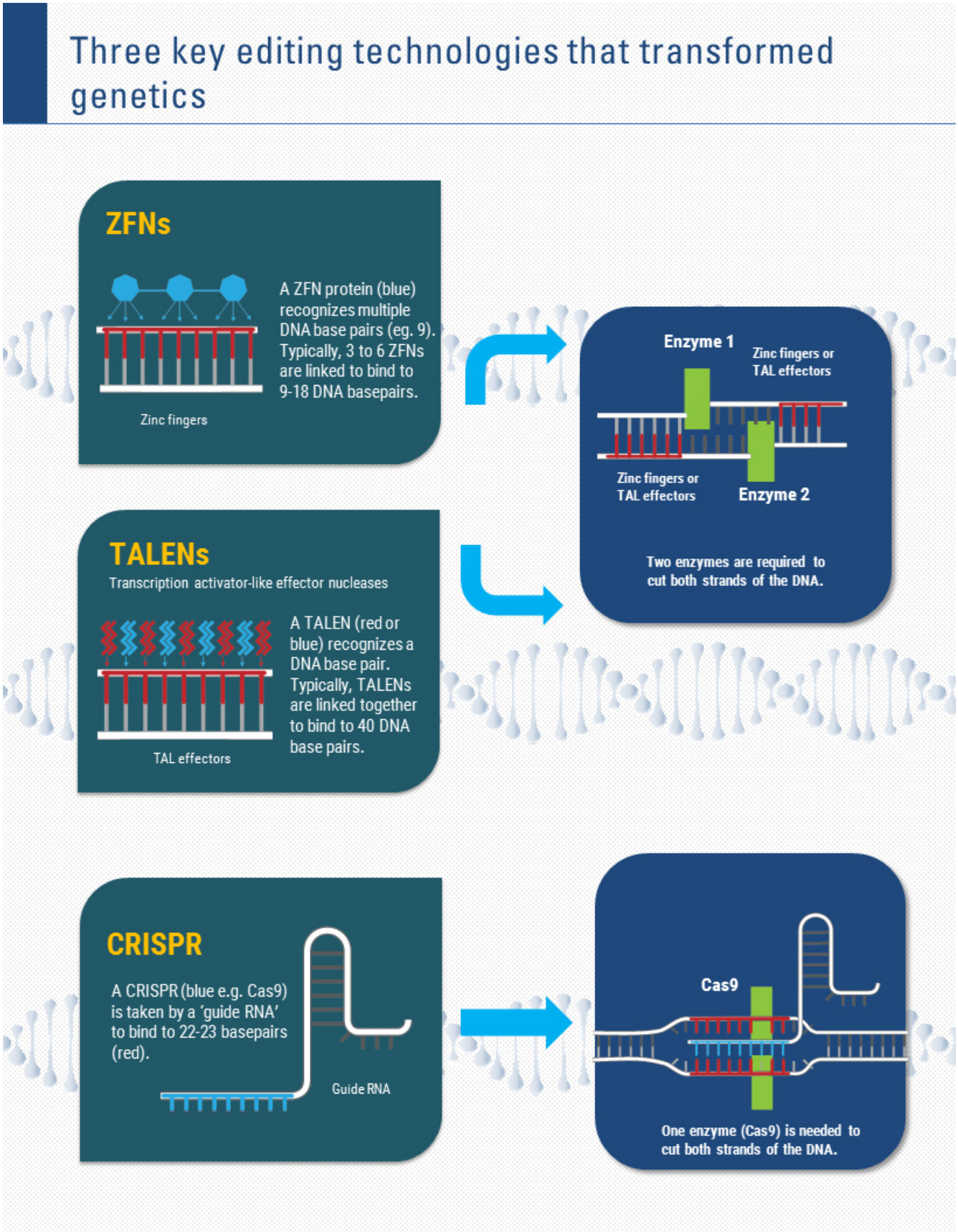
Während die aktuelle Welle von Genom-Medikamenten Früchte trägt, werden Anstrengungen unternommen, um die nächste Generation von Therapien mit verbesserter Wirksamkeit, Sicherheit und/oder Haltbarkeit zu entwickeln. Einige der Entwicklungen umfassen: allogene („Standard“)-Zelltherapien, TCR-Zelltherapien der nächsten Generation, die auf solide Tumore abzielen, verbesserte T-Zelltherapien (z , Gen-Editierung, die keine Nukleasen erfordert, sondern die vorhandene zelluläre Maschinerie und neuartige Technologien nutzt, die Gene ex vivo ohne einen viralen Vektor effizient einfügen können. Weitere Möglichkeiten sind Gen-Editing von Keimbahnzellen (Sperma/Ei) oder Embryonen,

Da sich die Genommedizin und ihre Fähigkeiten jedoch weiter entwickeln, müssen zahlreiche ethische Fragen berücksichtigt und angegangen werden.

Die Genbearbeitung ist die nächste Grenze

Gene Editing ist eine Form der Gentechnik, bei der die chemische Sequenz der DNA eines Organismus mithilfe künstlich hergestellter Nukleasen, einer Art „molekularer Schere“, verändert wird. Diese Nukleasen können so programmiert werden, dass sie an jeder Stelle in der DNA hochpräzise Schnitte erstellen, sodass Wissenschaftler die genetischen Baupläne lebender Zellen bearbeiten können. Wie in dargestellt, ermöglicht die Fähigkeit, DNA präzise zu schneiden, mehrere verschiedene Arten von Bearbeitungen, die durchgeführt werden können. Erstens kann die Genbearbeitung verwendet werden, um ein krankheitsverursachendes DNA-Fragment physikalisch zu entfernen. Zweitens kann es dazu dienen, krankheitsverursachende DNA-Regionen zu reparieren (im Fall von erblichen genetischen Störungen würde die erkrankte DNA herausgeschnitten und durch normale gesunde DNA-Sequenzen ersetzt). Drittens kann es ein neues DNA-Fragment in das Genom eines Patienten einfügen, um eine therapeutische Wirkung zu erzielen. Diese dritte Option könnte die Insertion synthetischer DNA-Fragmente umfassen, wie sie beispielsweise in zellulären Immuntherapiebehandlungen (CAR Ts) verwendet werden. Die Fähigkeit, defekte DNA, die die Ursache einer Krankheit ist, zu „korrigieren“, kann als die ultimative Form der Präzisionsmedizin angesehen werden.

Abbildung 12: Die drei Hauptwerkzeuge für die Genbearbeitung



Quelle: Goldman Sachs Global Investment Research

Gentherapie versus Geneditierung?

Die Gentherapie liefert ein „funktionierendes“ Gen, um ein fehlendes oder defektes Gen zu reparieren oder zu ersetzen. Gene Editing ist eine Art Genommedizin, bei der die chemische Sequenz der DNA eines Organismus direkt mit einer „genetischen Schere“ verändert wird, die defekte Gene ausschalten, reparieren oder ersetzen kann. Beide Therapien stellen ein Reservoir normaler Gene in den Zielzellen wieder her, obwohl das genetische Material nur weitergegeben wird, wenn es in das Genom der Wirtszelle integriert wird, zB durch Geneditierung oder durch Lentiviren (nicht AAV) im Fall der Gentherapie.

Die Vielseitigkeit der Gen-Editing-Technologie ist so groß, dass sie auch für eine Vielzahl anderer ex-therapeutischer Anwendungen untersucht wird, darunter die gentechnische Veränderung von Lebensmitteln und Tieren (z. B. die Herstellung von Moskitos, die Malaria resistent sind) sowie die Bereitstellung einer leicht tragbaren und kostengünstigen diagnostischen Testplattform , und könnte ein breiteres Spektrum von Krankheiten ansprechen als die Gentherapie.

Abbildung 13: Vergleich verschiedener Gen-Editing-Plattformen

Gen-Editierung Technologie	Vorteile	Einschränkungen
Finger aus Zink Nuklease	Geringe Immunogenität Modulares Design und Spezifität	Verlässt sich auf schwer zu konstruierende Proteine. Teuer Off-Target-Cuts (Effekte) treten auf
TALEN	Billiger zu entwerfen als ZFN	Schwierig zu produzierende Proteine Schwierig zu liefern Off-Target-Cuts (Effekte) treten auf
KRISPR	Einfach zu verwenden Erschwinglich zu produzieren Hohe Bearbeitungseffizienz – bis zu 80 %+ Schneiden	Die Lieferung ist eine Herausforderung. Es treten Kürzungen (Effekte) außerhalb des Ziels auf
Meganukleasen	Hohe Spezifität und sehr niedrige Off-Target-Cuts Induziert homologe Rekombination	Sehr begrenzte Auswahl an DNA-Sequenzen, die für die Bearbeitung erkannt werden können. Komplex zu entwerfen und zu entwickeln

Quelle: Goldman Sachs Global Investment Research

Die Lieferung der Gen-Editing-Maschinerie bleibt eine zentrale Hürde

Unternehmen entwickeln verschiedene Übertragungstechniken, um sicherzustellen, dass Gene-Editing-Tools die richtigen Zellen erreichen. Die erste Methode besteht darin, Patientenzellen außerhalb des Körpers – oder ex-vivo – zu modifizieren und sie zurück in den Körper zu infundieren. Die Ex-vivo-Geneditierung ermöglicht es Forschern, Zellen zu entfernen und den Bauplan und die Maschinerie anzuwenden. Die Methode stellt sicher, dass eine optimale Genbearbeitung stattgefunden hat, bevor die bearbeiteten Zellen wieder in den Körper zurückgeführt werden. Eine zweite Methode ist die Verwendung gentechnisch veränderter Viren wie des AAV-Kapsids (auch LPNs), die in der Gentherapie verwendet werden, um das Genkonstrukt und den Promotor zu verpacken und abzugeben und im Körper zu bearbeiten.

Was ist in der Gen-Editing-Toolbox enthalten?

Es gibt mehrere Gen-Editing-Tools in der klinischen Entwicklung. Beispielsweise bestehen Zinkfinger-Nukleasen (ZFNs) und transkriptionsaktivatorähnliche Effektornukleasen (TALENs) beide aus einem Protein, das als DNA-schneidendes Enzym dient, und einer DNA-Matrize, die das spezifische Zielgensegment erkennt und bindet. Sowohl ZFNs als auch TALENs stützen sich auf Proteine, die für jedes Genziel schwierig zu konstruieren sein können, aber potenziell bieten könnten

größere Spezifität und klare IP-Inhaberschaft. CRISPR besteht aus einem DNA-schneidenden Protein, das von einem RNA-Molekül gesteuert wird, das in der Lage ist, das spezifische Gen von Interesse zu finden. RNA-Moleküle sind einfacher zu konstruieren, was zu einem erschwinglicheren und benutzerfreundlicheren Werkzeug zur Bearbeitung des Genoms führt.

Die mRNA-Bearbeitung ergänzt den Werkzeugkasten der Genommedizin

Wissenschaftler des Salk Institute veröffentlichten kürzlich Forschungsergebnisse zur Verwendung eines neu entdeckten CRISPR/Cas13d-Systems vom Typ VI-D, das auf RNA-Moleküle zur Bearbeitung abzielt. RNA ist die von DNA abgeleitete intermediäre Matrize, die dann in funktionelles Protein übersetzt wird. Das Targeting von RNA könnte ein Vorteil sein, da RNA vorübergehend und intermediär ist und die Bearbeitung von RNA-Molekülen daher nicht zu dauerhaften Änderungen des genetischen Codes führt, wie im Fall der DNA-Genbearbeitung mit dem CRISPR/Cas9-System. RNA-Geneditierungsmedikamente müssen jedoch wahrscheinlich chronisch verabreicht werden, da die Wirkungen nicht dauerhaft sind.

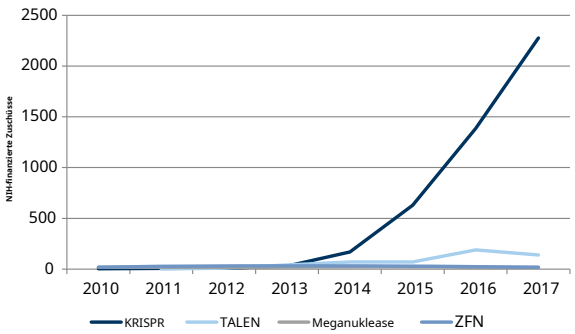
Gene Drives könnten Zika, Malaria und andere Viruserkrankungen ausrotten

Wissenschaftler sind in der Lage, Gen-Editing-Maschinen direkt in die DNA eines Insekts einzuweben. Anstatt dass ein bestimmtes Gen auf die Hälfte der Nachkommen einer Mücke übergeht, wie es normalerweise der Fall wäre, breitet es sich auf diese Weise auf alle aus – was zu einem „Gene Drive“ führt. Abhängig von der genetischen Nutzlast, die Wissenschaftler zur Verbreitung wählen, könnten sie Insekten so modifizieren, dass sie keine Krankheit verbreiten können. Derzeit wird in drei Labors in den Vereinigten Staaten ein Gen unter Moskitos verbreitet, das die Entwicklung des Malariaparasiten blockiert und ihn so ausrottet. Da zwischen den Arten eine erhebliche Verflechtung besteht, wurden Bedenken hinsichtlich unvorhergesehener ökologischer Folgen geäußert, und die Aufsichtsbehörden schreiten ein.

Die Genbearbeitung könnte Bedenken hinsichtlich GVO ausräumen

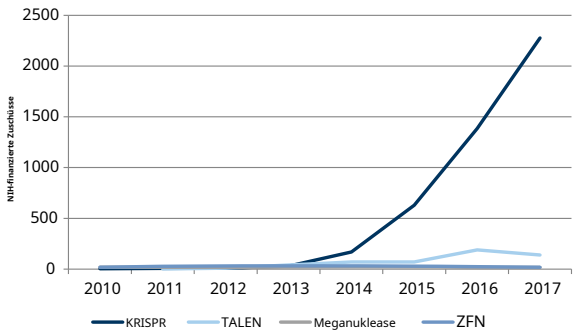
Die Gen-Editing-Technologie bietet eine Möglichkeit, Nutzpflanzen in der Hoffnung zu modifizieren, dass sie mehr Nahrung liefern und Dürre und Krankheiten wirksamer widerstehen. Untersuchungen haben gezeigt, dass gentechnisch veränderte Pflanzen keine Spuren fremder DNA aufweisen könnten, was es möglich macht, dass sie nicht unter die bestehenden Vorschriften für genetisch veränderte Organismen fallen und viele der Bedenken der Verbraucher in Bezug auf diese GVO umgehen könnten.

Abbildung 14: NIH-Zuschüsse, die CRISPR erwähnen, haben in den letzten Jahren andere Bearbeitungsplattformen übertroffen



Quelle: NIH-Bericht

Abbildung 15: CRISPR-Veröffentlichungen sind seit 2010 exponentiell gewachsen



Quelle: PubMed

Allogene Zelltherapien „von der Stange“.

Während die aktuelle Generation der autologen („personalisierte“ Medizin durch die Verwendung der eigenen T-Zellen) CAR-Ts eine überzeugende Wirksamkeit bei Blutkrebs der letzten Wahl gezeigt hat, optimieren die Unternehmen die Technologie weiter und gehen bestimmte Einschränkungen an, einschließlich der Notwendigkeit der Verwendung patienteneigene T-Zellen, Herstellungszeit (die mehrere Wochen dauern kann) und Fehlschlagen der Herstellung von CAR-T-Zellen. Die nächste Welle der T-Zell-Technologie verwendet einen allogenen „Standard“-Ansatz, der diese Einschränkungen überwinden und einen großen Fortschritt auf dem Gebiet der Zelltherapie darstellen würde. Die allogene Zelltherapie bietet die Möglichkeit, T-Zellen von einem gesunden Spender zu gewinnen, sodass sie zur Verabreichung bereit sind, wenn der Patient sie benötigt, im Gegensatz zur individuellen Generierung der T-Zellen jedes Patienten (autolog). Das allogene Produkt kann in Mengen expandiert werden, die aus der autologen Quelle möglicherweise nicht erhältlich sind, einer Kryokonservierung unterzogen werden und kurz nach der Diagnose sofort zur Abgabe verfügbar sein, wodurch wertvolle Zeit im Rahmen einer schnell fortschreitenden und tödlichen Krankheit gespart wird. Im Vergleich dazu kann die Herstellung des autologen Produkts mehrere Wochen dauern, bis eine ausreichende Zahl für die Verabreichung erreicht ist, und die Fähigkeit der Zellen des Patienten, sich auszudehnen, ist unvorhersehbar.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von handelsüblichen Produkten muss noch systematisch getestet werden, und es sind Methoden erforderlich, um das Potenzial für die Abstoßung von Spenderzellen durch den Empfänger zu minimieren und das Alloreaktivitätspotenzial des Produkts zu verringern. Ansätze zur Lösung dieser Bedenken sind im Gange, insbesondere im Herstellungsprozess. Der allogene Prozess ähnelt traditionellen CAR-T-Therapien, jedoch werden die Spenderzellen nach der Ernte durch Gen-Editierung modifiziert, um den nativen T-Zell-Rezeptor auszuschalten, wodurch eine Abstoßung durch das Immunsystem der Person in Form von Graft-versus vermieden wird -Wirtskrankheit (GVHD), die bei Verabreichung eines allogenen Produkts an einen nicht passenden Patienten zu erwarten wäre. Ein anderer Ansatz wäre die Einbeziehung eines Gens wie Caspase 9, eines intrinsischen Aktivators der Apoptose (programmierter Zelltod), in das CAR-Konstrukt, um das Risiko einer GVHD nach allogener CAR-T-Zell-Infusion zu minimieren. Allogene T-Zellen stellen die nächste Welle der adaptiven Immuntherapie dar, und es sind mehrere Studien im Gange, die als Proof-of-Concept dienen werden, um den Weg für eine gebrauchsfertige universelle CAR-T-Zelltherapie zu ebnen.

Auf solide Tumore abzielen

CAR-T-Therapien haben eine beeindruckende Aktivität bei Blutkrebs gezeigt, die auf Proteine auf der Oberfläche von Krebszellen abzielen. Die Behandlung von soliden Tumoren (dh Brust-, Lungen-, Leberkrebs) ist jedoch eine Herausforderung, da es schwierig ist, CAR-T-Zellen das Eindringen und Funktionieren in der Mikroumgebung des Tumors zu ermöglichen. Mehrere Unternehmen (z. B. GILD/ Kite, CELG/Juno, BLUE, ADAP) nutzen die Technologie der T-Zell-Rezeptoren (TCRs), die tumorspezifische Proteine im Inneren von Zellen erkennen können. Daher könnten TCR-Therapien potenzielle Krebsheilungen von nur Blutkrebs auf solide Tumore ausdehnen.

Gen-Editierung für Virusinfektionen

Derzeit gibt es begrenzte Heilungsmöglichkeiten für viele Virusinfektionen, da sie intrazellulär sind und in Zellen ruhend und nicht nachweisbar bleiben können. Viren wie HIV integrieren ihre DNA in die Zellen des Wirts und können lange Zeit inaktiv bleiben

Zeit und entziehen sich so der Erkennung und Beseitigung durch das Immunsystem. Gen-Editing-Technologien wie CRISPR/Cas9, ZFNs und TALENs bieten eine potenziell wirksame, hochspezifische und vielseitige Therapie für menschliche Viren, einschließlich HIV, Papillomaviren HPV16 und HPV18, Hepatitis-B-Virus (HBV), Epstein-Barr-Virus (EBV) B. Polyomavirus JC (JCV), Herpes-simplex-Virus und andere Herpesviren. CRISPR/Cas9 ist ein einfaches, aber leistungsstarkes Werkzeug, das genutzt werden kann, um virale DNA in Wirtszellen „herauszuschneiden" – eine spezifische Leit-RNA (gRNA), die komplementär zur viralen DNA-Sequenz ist, kann eingeführt werden, die dann den CRISPR/Cas9-Komplex ansteuert den entsprechenden Abschnitt.

Bei HIV ermöglicht die Verwendung von CRISPR/Cas9 in Kombination mit mehreren gRNAs, die den Provirusabschnitt flankieren, die Exzision integrierter proviraler DNA, die dann in der Zelle abgebaut wird. Dies führt zur Inaktivierung oder vollständigen Exzision des HIV-Provirus aus der Wirts-DNA, sodass die betroffene Zelle nicht mehr infiziert wird. CRISPR/Cas9 ist einzigartig geeignet, um Virusinfektionen zu entfernen, da Multiplexing mehrere Brüche im DNA-Strang ermöglicht. Ein Ansatz, der nur einen Schnitt in der DNA vornimmt, könnte Fluchtmutationen oder -substitutionen erzeugen, die sich dann wieder zusammenschließen und lebensfähige Reservoire für Virusinfektionen bleiben. Während die Leistungsfähigkeit dieser Tools weiterhin in mehreren Studien getestet und untersucht wird, um uns zu helfen, die potenziellen Auswirkungen der Genbearbeitung im breiteren Kontext des Patienten besser zu verstehen,

Behandlung chronischer Krankheiten durch Geneditierung

Während Gentherapie und -bearbeitung derzeit bei seltenen Krankheiten wie Sichelzellen- und spinaler Muskelatrophie getestet werden, könnte die Entwicklung von Behandlungen für häufigere Krankheiten die Therapeutika-Landschaft verändern. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation starben im Jahr 2015 etwa 17,7 Millionen Menschen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die derzeitige Behandlung von Patienten mit chronischen Krankheiten, z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, besteht darin, lebenslange Behandlungen wie cholesterinsenkende Medikamente wie Statine zu verabreichen. Ein einmaliger Ansatz – wie die Genommedizin – wäre jedoch attraktiv, um chronische Krankheiten anzugehen. Bei einer Maus, die menschliche Leberzellen enthält, deaktivierten Forscher kürzlich ein menschliches Gen PCSK9 durch Gen-Editierung, wodurch das LDL-Cholesterin im Blut um 35-40 % gesenkt und möglicherweise das Risiko eines Herzinfarkts um 27 % und eines Schlaganfalls um 21 % gesenkt wurde.

Die WHO geht davon aus, dass Diabetes im Jahr 2030 die siebthäufigste Todesursache sein wird, wobei Typ 2 die Mehrheit der betroffenen Patienten ausmachen wird. Typ-2-Diabetes entsteht, wenn der Körper gegen Insulin resistent wird, was zu erhöhtem Blutzucker führt, der Herz, Blutgefäße, Augen, Nieren und Nerven schädigt. Forscher haben Adiponectin, ein Protein, das die Insulinsensitivität erhöht, per Gentherapie in Mäuse eingebracht, und dies könnte in Zukunft entwickelt werden, um die Krankheitslast bei Typ-2-Diabetes zu verringern.

Die Tür zur Xenotransplantation öffnen

Mehr als 30.000 Patienten werden jedes Jahr einer Transplantation unterzogen, und laut UNOS wird alle 10 Minuten ein Patient auf die US-Warteliste für Transplantationen gesetzt, während 20 Personen auf der Liste jeden Tag sterben, während sie auf lebenswichtige Transplantationen warten. Da die Zahl der Personen, die der Transplantationsliste hinzugefügt werden, jedes Jahr zunimmt, nimmt der Organmangel weiter zu und führt zu einer

müssen innovativ sein und neue Wege finden, um dem Mangel zu begegnen. Gene Editing wird nun als Mittel angesehen, um diesen Mangel möglicherweise zu beheben, indem die Mängel der Xenotransplantation von Schweinespendern angegangen werden, um den Mangel an menschlichen Geweben und Organen zu lindern. Die Genbearbeitung wird untersucht, um die Gene zu deaktivieren, die für das Auslösen einer vom Wirt bereitgestellten Abstoßungsreaktion verantwortlich sind. Forscher der Harvard Medical School haben mit CRISPR/Cas9 den ersten Schritt unternommen, um erfolgreich die Gene zu deaktivieren, die für porcine endogene Retroviren (PERV) codieren, die einen Empfänger mit immunsuppressiven Medikamenten infizieren könnten, aus Schweinembryonen, um Würfe gesunder Schweine ohne PERV zu erzeugen. Das Potenzial der Genbearbeitung zur Erzeugung von Schweinen mit xenoprotektiven Modifikationen zur Hemmung der Abstoßung ist ein weiteres vielversprechendes Forschungsgebiet.

Zu berücksichtigende ethische Fragen

Da das Gebiet der Genommedizin mit einer Zunahme potenzieller Anwendungen voranschreitet, werden ethische Fragen und Debatten weiter in den Vordergrund rücken. Gene-Editing-Medikamente kommen allmählich in die Klinik – bisher wurden diese Studien an Patienten mit etablierter Krankheit und (somatischen) Zielkörperzellen durchgeführt. Die aktuelle Gen-Editing-Technologie ist jedoch auch in der Lage, die DNA in Keimbahnzellen wie Spermien/Eizellen und Embryonen zu modifizieren. Während das Potenzial, eine krankheitsverursachende Mutation in einem Embryo und zukünftigen Generationen zu eliminieren, verlockend ist, könnte die Genbearbeitung einige Zellen unkorrigiert lassen (was zu Mosaikbildung führt) oder unbeabsichtigte Off-Target-Bearbeitungen einführen, die dann in den menschlichen Genpool eingeführt werden. Da es möglich wird, Gene zu modifizieren (zu ersetzen oder zu löschen), Auch die Frage, ob es ethisch vertretbar ist, eine Genaugmentation durchzuführen, um Merkmale wie Größe oder Intelligenz zu verbessern, wird relevant. Ein ungleicher Zugang zu einer solchen Gentherapie – angesichts der hohen Kosten – könnte auch Bedenken hinsichtlich einer Zunahme sozioökonomischer Ungleichheiten aufkommen lassen. Während einige Gene eindeutig Krankheiten verursachen, gibt es keine allgemein akzeptierte Definition dessen, was „gute“ und „schlechte“ Gene ausmacht. Die Zunahme von Genom-Medikamenten könnte auch zu vermehrten Gentests führen, deren Ergebnisse Auswirkungen auf den Krankenversicherungsschutz haben könnten.

GS Innovation Symposium

Interview with UC-San Francisco, Intellia Therapeutics, & Editas Medicine

Mit Dr. JonathanWeissman, Professor für Zelluläre Molekulare Pharmakologie an der University of California, San Francisco; Nessan Bermingham, PhD, Chief Executive Officer (ehemals), Intellia Therapeutics; und Katrine Bosley, Chief Executive Officer, Editas Medicine

Die Entdeckung der Gen-Editing-Technologie CRISPR-CAS9 im Jahr 2013 kam von Bakterien in akademischen Forschungslabors. CRISPR wird derzeit als Möglichkeit erforscht, menschliche Gene präzise zu bearbeiten, um Krankheiten zu heilen. Die Vielseitigkeit der Technologie ist jedoch so groß, dass sie auch für eine Vielzahl anderer Anwendungen untersucht wird. Nachfolgend haben wir ein Panel mit Experten auf diesem Gebiet der University of California-San Francisco, Intellia Therapeutics und Editas Medicine veranstaltet, um die Möglichkeiten und Herausforderungen der CRISPR-Technologie zu bewerten.

Was ist CRISPR?CRISPR ist ein robustes Werkzeug/eine Plattform, die eine effiziente Bearbeitung von Genen/DNA (Bauplan für lebende Organismen) ermöglicht. Das Human Genome Project ermöglichte es uns, das Genom zu „lesen", aber CRISPR ermöglicht auch die Fähigkeit zu „schreiben". Frühere Technologien erforderten den Zusammenbau sehr komplexer und umständlicher Komponenten, um DNA zu bearbeiten. CRISPR hat es viel einfacher gemacht, Änderungen „von der Stange" vorzunehmen. Im therapeutischen Bereich wird CRISPR entwickelt, um menschliche Gene präzise zu bearbeiten, um hoffentlich Krankheiten zu heilen und neue Angriffspunkte für Medikamente zu entdecken.

Nutzen/Risiko ist der Schlüssel in Bereichen der frühen Einführung: In Bezug auf Therapeutika gibt es theoretische Bedenken hinsichtlich der dauerhaften Bearbeitung des Genoms und unbeabsichtigter Auswirkungen, die Jahre oder Jahrzehnte später auftreten könnten. Die Podiumsteilnehmer stellten jedoch fest, dass eine erhebliche Menge an Arbeit geleistet wurde, um die Besonderheiten von CRISPR zu verstehen, und dass die Regulierungsbehörden auch die Wissenschaft/Medizin voranbringen wollen. Darüber hinaus konzentrieren sich die Unternehmen zunächst auf die Behandlung schwerer genetischer Erkrankungen mit erheblicher Morbidität/Mortalität, bei denen das Nutzen-Risiko-Verhältnis sehr klar ist. Unternehmen arbeiten auch an der Weiterentwicklung der Technologie, die erforderlich ist, um CRISPR in eine Vielzahl von menschlichen Geweben einzubringen, da dies je nach Krankheit unterschiedlich ist. Bestehende Technologie (die mit gentherapeutischen Ansätzen entwickelt wurde) ermöglicht die Abgabe von CRISPR an Auge, Leber und bestimmte Blutzellen, und daher standen Krankheiten, die diese Organe betreffen, im kurzfristigen Fokus. Unternehmen sind auch in der Lage, Zellen von Patienten zu extrahieren, mehrere Gene zu bearbeiten und sie Patienten zurückzugeben, um beispielsweise resistente Krebserkrankungen zu behandeln. Unsere Diskussionsteilnehmer stellten fest, dass diese Ansätze nur der Anfang der Genbearbeitung sind und dass in den nächsten 5 Jahren wahrscheinlich noch viele weitere Fortschritte erzielt werden, um eine noch breitere Entwicklung zu ermöglichen.

Enormes Potenzial, aber parallel müssen gesellschaftliche/ethische Fragen adressiert werden: Die Podiumsteilnehmer diskutierten einige der theoretischen längerfristigen spannenden Aussichten für die Technologie, darunter das Herausschneiden des BRCA-Gens aus einem Embryo, das das Brustkrebsrisiko erhöht, oder die Verwendung von „Gene Drives" zur Entwicklung von Moskitos, die Malaria resistent sind. Es gibt jedoch eindeutig gesellschaftliche/ethische Fragen, die parallel angegangen werden müssen, wenn sich die Technologie weiterentwickelt, und, was wichtig ist, stellten die Diskussionsteilnehmer fest, dass diese Gespräche stattfinden. Die National Academy of Sciences und die National Academy of Medicine haben kürzlich Kriterien umrissen, die es erlauben, klinische Keimbahn-Editing-Studien nur für schwere Krankheiten mit strenger Aufsicht durchzuführen. Experimente zur Entwicklung von Mückenstämmen, die gegen Malaria resistent sind, laufen, wenn auch nur in einer stark kontrollierten Umgebung.

Gentherapie in China

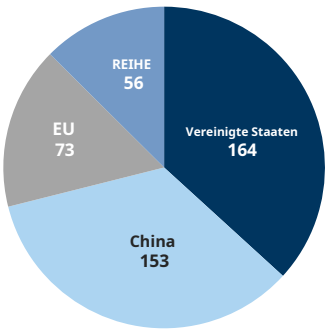
Das Gebiet der Genommedizin floriert in China, mit hohen Investitionen sowohl aus dem staatlichen als auch aus dem privaten Sektor, nachdem China Precision Medicine im März 2016 eine 15-jährige Initiative gestartet hat (geplante Finanzierung von 9,2 Milliarden US-Dollar). Während sich Chinas Bemühungen in der Genommedizin noch in einem frühen Stadium befinden, überarbeitet China seinen regulatorischen Rahmen, um die Arzneimittelentwicklung in diesem Bereich voranzutreiben.

Das Aufkommen der Genomik wurde zunächst durch DNA-Sequenzierung und nicht-invasive pränatale Tests (NIPT) deutlich; Der Schwerpunkt verlagerte sich dann auf die Krebsfrüherkennung und in den letzten drei Jahren auf Geneditierung, Gentherapie und Zelltherapie, insbesondere auf CAR-T-Zellen.

CAR Ts in China – ein lokaler Fokus inmitten einer wachsenden globalen Präsenz

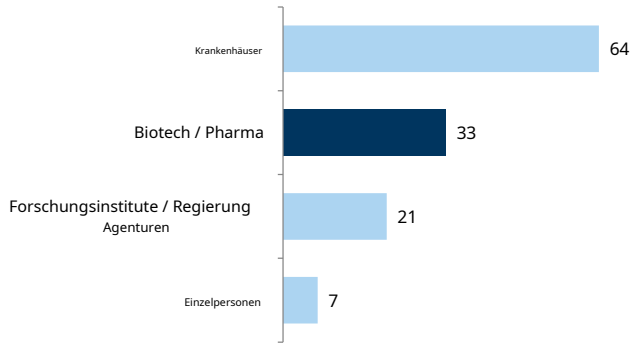
Bis Februar 2018 wurden in China insgesamt 153 CAR-T-Studien (oder etwa 1/3 der weltweiten CAR-T-Studien) durchgeführt, ähnlich wie in den USA und vor der EU und Japan. Einige klinische Studien haben vielversprechende frühe Ergebnisse gezeigt. Wichtig ist, dass CART-Therapien, wenn sie in China erfolgreich entwickelt und zugelassen werden, in China im Vergleich zu den USA wahrscheinlich wesentlich billiger sein werden, mit dem Potenzial, zu medizinischem Tourismus zu führen.

Abbildung 16: ~1/3 der weltweiten CAR-T-Studien finden in China statt
Anzahl laufender Studien nach Land / Region (Stand Februar 2018)



Quelle: Clinicaltrials.gov, Goldman Sachs Global Investment Research

Abbildung 17: Über 30 Unternehmen, die an der CAR T-Entwicklung beteiligt sind
Sponsoren / Mitarbeiter von CAR T-Studien in China



Quelle: Clinicaltrials.gov, Goldman Sachs Global Investment Research

Wir stellen mehrere Trends und wichtige Entwicklungen in Bezug auf die Genommedizin in China fest:

- Erheblicher ungedeckter medizinischer Bedarf bei Krebspatienten: In China gibt es jährlich >80.000 neue Fälle von Lymphomen mit einer Prävalenz von >200-300.000. Dies veranschaulicht die große Marktchance für CAR-Ts, wenn auch bei einem Blutkrebs – wobei solide Tumore einen größeren Anteil des Krebsmarktes ausmachen. Aufgrund der großen Nachfrage führen Krankenhäuser, die sich größtenteils in staatlichem Besitz befinden, interne CART-Studien durch (>60 der Sponsoren / Mitarbeiter von CART-Studien in China sind Krankenhäuser).

- Einrichtung eines Regulierungsrahmens durch die Regierung: CFDA veröffentlichte am 22. Dezember 2018 die erste Leitlinie für die Entwicklung und Bewertung von Zelltherapien,

ebnet offiziell den Weg für INDs für CAR Ts. Seitdem haben insgesamt neun chinesische Unternehmen INDs bei der CFDA eingereicht.

- Kooperationen mit globalen Partnern: Das Aufkommen von CAR Ts in China hat auch das wachsende Interesse der globalen Biotech-/Pharmabranche an Kooperationen in diesem Bereich durch Einlizenzierung und Auslizenzierung ausgelöst .

Gene Editing in China – Führend in klinischen Studien

Die Anwendung der Geneditierung in einem klinischen Umfeld hat zu erheblichen Diskussionen geführt, da sich die Technologie (z. B. CRISPR/Cas9) schnell weiterentwickelt und die Sicherheit weiterhin Anlass zur Sorge gibt — auch angesichts ethischer Bedenken hinsichtlich zukünftiger Beschäftigungen (z. B. „Designerbabys“). Während globale Kollegen und Regulierungsbehörden in den USA und der EU bei der Einleitung von Studien am Menschen mit CRISPR/Cas9 vorsichtig bleiben, hat China die Führung übernommen. Bis Ende Februar 2018 gab es in China neun registrierte klinische Studien, in denen CRISPR-bearbeitete Zellen zur Behandlung verschiedener Krebsarten und HIV-Infektionen getestet wurden, im Vergleich zu nur einer Studie in den USA. Alle Studien wurden von der hochrangigen Öffentlichkeit initiiert / gesponsert Krankenhäusern in ganz China, und es wurde berichtet, dass >80 Patienten mit diesen in der Erprobung befindlichen genomischen Arzneimitteln behandelt wurden.

Chinas früher Schritt in den Weltraum war größtenteils auf die Unterstützung der Regierung für die CRISPR /Cas9-Forschung und die bisher begrenzte Regulierung in diesem Bereich zurückzuführen:

- Staatliche Unterstützung: Im Jahr 2017 gewährte die National Natural Science Foundation of China, der wichtigste staatliche Fonds, der Kapital für die naturwissenschaftliche Forschung in China bereitstellt, mehr als 90 Projekte zur CRISPR-Forschung und insgesamt in den letzten vier Jahren mehr als 270 Projekte zu CRISPR wurden staatlich gefördert.
- Eingeschränkte Regulierung: China hat keine spezifischen Vorschriften für die klinische Anwendung der Geneditierung erlassen, insbesondere für von Krankenhäusern initiierte Projekte. Die meisten der laufenden Studien wurden vom internen Ausschuss der Krankenhäuser genehmigt, der Patienten bewertete, bei denen alle verfügbaren Therapien versagten. Da jedoch mehr Studien in die Entwicklung gehen, sehen wir, dass Regulierungsbehörden auf nationaler Ebene, z. B. CFDA, wahrscheinlich eingreifen werden, um strengere Kontrollen für diese Prüftherapien einzuführen.

Herstellung genomischer Medikamente

Die Herstellung genomischer Medikamente ist hochkomplex und ein integraler Prozess, der die Wirksamkeit und Sicherheit des endgültigen Arzneimittels bestimmt. Die Wahl des viralen Vektors, des Genkonstrukts und des Promotors bestimmt, wie das Arzneimittelprodukt hergestellt wird. Mehrere Herstellungsparameter wie Ausbeute, Herstellungsmaßstab, Leerkapsidverhältnis, Herstellungszelllinie und Wirksamkeitsassays müssen optimiert werden, um ein endgültiges Arzneimittelprodukt herzustellen. Aufgrund der zunehmenden Zahl von Gentherapieunternehmen hat die Nachfrage nach Produktionskapazitäten für Genommedizin das Angebotswachstum überschritten, was zu einem Wettbewerb zwischen Gentherapie-Akteuren um Produktionskapazitäten für virale Vektoren geführt hat. Dennoch erwarten wir im Laufe der Zeit, wenn das Feld Fortschritte macht, ausreichende Produktionskapazitäten, um die Nachfrage zu befriedigen. und Optimierung zur Steigerung von Ausbeute und Reinheit fortzusetzen. Im Folgenden untersuchen wir die verschiedenen Komponenten und Optionen bei der Herstellung der Gentherapie.

Was gehört zur Herstellung einer AAV- und Lentivirus-Gentherapie?

Wählen Sie den entsprechenden AAV-Vektor aus

Die Spezifität eines AAV für ein bestimmtes Gewebe wird durch die Wechselwirkung viraler Oberflächenstrukturen mit auf der Oberfläche des Zelltyps vorhandenen Rezeptoren bestimmt. Neben der Gewebespezifität sind bei der Auswahl eines geeigneten Vektors auch andere Faktoren wichtig: Seroprävalenz (Anteil der Personen mit bereits vorhandenen Antikörpern), Immunogenität, Sicherheit, einfache Herstellung und Lizenzrechte.

Wählen Sie das geeignete Genkonstrukt für die Krankheit aus

Sobald ein gewebespezifischer Vektor ausgewählt ist, besteht der nächste Schritt darin, das geeignete Genkonstrukt zu entwerfen – das genetische Material, das in Zellen eingefügt und in ein Proteinprodukt übersetzt wird. Einige der Faktoren, die die Konstruktauswahl beeinflussen, umfassen den Gendefekt in der Zielkrankheit, die Größe des Gens selbst, die Notwendigkeit jeglicher Modifikationen, z. B. Verkürzung, und schließlich die Verwendung eines geeigneten Promotors, um die Genexpression und -aktivität voranzutreiben. Wo Gentherapie verwendet wird, um ein einzelnes defektes Gen zu ersetzen, wäre die ideale Situation, das defekte/defiziente Gen als Konstrukt zu verwenden. Bei manchen Störungen, z. B. Hämophilie B oder Duchenne-Muskeldystrophie, sind die Gene für Faktor IX und Dystrophin jedoch zu groß, um in ein AAV-Kapsid zu passen. Daher haben Unternehmen technische Varianten (z Padua für Hämophilie B) mit einer 8-fachen Steigerung der Aktivität oder entworfene verkürzte/trunkierte Version von Proteinen (z. B. Dystrophin), um in ein AV-Kapsid zu passen. Wenn eine Gentherapie darauf ausgelegt ist, ein krankheitsverursachendes Gen/ Protein zu neutralisieren, wird eine Genvorlage geschaffen, die das Ziel „stummschaltet" – zum Beispiel entwickelt VYGR eine Gentherapie, um Gene im Zusammenhang mit chronischen Schmerzen, der Huntington-Krankheit und der Alzheimer-Krankheit auszuschalten .

Schließlich wird ein spezifischer Promotor ausgewählt, der die Gewebe bestimmt, in denen das Gen exprimiert werden kann.

Abbildung 18: Gewebespezifische Promotoren steuern die Genexpression

Promoter	Cell Type
Alb, Alpha1-at, Gata4, Hnf1 alpha, Foxa3, Hnf4aplha, Foxa1/2/3	Hepatocyte (Liver)
Pdx1, Ngn3, Mafa	Beta-Cell (Pancreas)
T-aplha1, Brn2, Ascl1, Mytl1	Neuron
Mlc2, Gata4, Tbx5, Mef2c	Cardiomyocyte (heart)
Pitx3, MyoD	Muscle
C/ebp alpha, C/ebp beta	Macrophage
Oct4, Sox2, Klf4, Myc	Stem cell
Kap	Renal proximal tubular cell (kidney)

Quelle: Goldman Sachs Global Investment Research

Auswahl einer skalierbaren Wirtszelllinie für die Herstellung

Bei der Entwicklung einer Herstellungsstrategie für Gentherapien sind mehrere Faktoren zu berücksichtigen: zu verwendende Zellarten, Kontaminationsrisiko, Sicherheit, Reinheit (vollständig

vs. leere Kapside) und Skalierbarkeit unter anderem. Um Gentherapien herzustellen, wird das Genkonstrukt zusammen mit der DNA für das AAV in Wirtszelllinien eingeführt, um AAVs mit einem Genkonstrukt herzustellen. Es gibt eine Vielzahl potentieller Wirtszellen, einschließlich menschlicher Zell- und Insektenzelllinien, die jeweils unterschiedliche Eigenschaften und bestimmte Vorteile und Einschränkungen aufweisen. Das sf9/Baculovirus-System stammt aus Insektenzellen, und obwohl es möglicherweise fremde, von Insekten stammende Proteine enthalten könnte, ist nicht bekannt, dass es krebserregende Gene trägt, und es besteht ein geringeres Infektionsrisiko durch kontaminierende Viren in der Umwelt. HEK293 ist eine vom Menschen stammende Zelllinie; es handelt sich jedoch um eine anhaftende Technologie, die Wachstum in einer Behälteroberfläche erfordert, was eine Skalierung erschwert. Als Teil des Produktionsprozesses

Herstellungsverfahren bestimmen

Die meisten menschlichen Zelllinien wachsen adhärent, mit Ausnahme von Bluttumoren und einigen von Insekten stammenden Zelllinien. So wurden in klinischen Studien verwendete AAV-Medikamente zunächst in adhärenten Zelllinien hergestellt. Um die Kosten zu senken und die Skalierbarkeit zu erhöhen, haben Unternehmen die AAV-Produktion auf Zelllinien verlagert, die in einem flüssigen Medium suspendiert gezüchtet wurden (suspensionsbasiert). Für Suspensionskulturen kann die Größe des Zellkulturgefäßes problemlos auf einen Rührkesselreaktor mit einem Gesamtvolumen von bis zu 30.000 Litern skaliert werden.

Zelltherapie: autologer Ansatz

Die derzeit zugelassenen CAR-T-Therapien (Kymriah von NVS und Yescarta von GILD/Kite) nutzen die eigenen Immunzellen eines Patienten, um Krebs zu bekämpfen, indem sie einen chimären Antigenrezeptor (CAR) einfügen, um die Zellen zu Krebszellen zu führen. Die Herstellung von CAR-T-Zellen umfasst die folgenden Schritte: 1) T-Zellen werden Krebspatienten durch eine Blutabnahme entnommen, 2) T-Zellen werden in einem Labor mit einem lentiviralen Vektor so verändert, dass sie einen CAR- oder T-Zell-Rezeptor (TCR), die es ihnen ermöglicht, sich auf Tumorzellen zu konzentrieren, 3) die Zellen dürfen dann wachsen und sich ausdehnen, und 4) CAR- oder TCR-exprimierende T-Zellen werden in Patienten reinfundiert, wo sie Tumorzellen töten. Die CART-Herstellungszeiten der Unternehmen sind variabel, da einige der Prozesse noch automatisiert werden müssen. Der Vorgang kann jedoch ohne Lieferzeit bis zu mehreren Wochen dauern, und Patienten mit schwerer Erkrankung können Fortschritte machen, während sie auf das Medikament warten. Außerdem besteht eine geringe Wahrscheinlichkeit eines Herstellungsfehlers. Daher besteht ein wachsendes Interesse an der Entwicklung von „off-the-shelf“ oder allogenen CAR-T-Zellen, die Patienten jederzeit infundiert werden können.

Allogene CAR-T

Mehrere Unternehmen versuchen, eine CAR-T-Therapie „von der Stange“ bereitzustellen, bei der CAR-T-Zellen im Voraus hergestellt und für die Verabreichung gelagert werden. Dieser Ansatz hat mehrere Vorteile. Erstens kann dies zu besseren klinischen Ergebnissen führen, da Patienten nicht mehrere Wochen kostbarer Zeit auf die Vorbereitung ihrer autologen T-Zellen warten müssen, was zu verbesserten klinischen Ergebnissen führt. Zweitens, da allogene Zellen nicht „personalisiert“ sind, wäre eine Automatisierung möglich und könnte zu geringeren Warenkosten und einer geringeren Ausfallrate führen. Allogene CAR-T-Zellen werden hergestellt*ex vivo*indem Sie die entsprechenden Änderungen vornehmen. CRSPs Ansatz für seine allogene CAR-T-Zelltherapie

nutzt die Fähigkeit von CRISPR/Cas9, mehrere Bearbeitungen mit demselben Medikament zu multiplexen und durchzuführen: das Ausschalten mehrerer Gene in der Zelle, die eine Immunabstoßung in der Wirtszelle verursachen, und das Einfügen eines CAR, der auf Krebszellen abzielt.

Anhang: DNA - Lebensplan

DNA (Desoxyribonukleinsäure) ist der grundlegendste Baustein des Lebens auf der Erde. Es besteht aus einem Code, der in vier chemische Untereinheiten geschrieben ist (Adenin, A; Cytosin, C; Guanin, G; Thymin, T), die als Nukleotide bezeichnet werden. Diese vier chemischen Nukleotide sind der Reihe nach angeordnet, um Informationen analog zu den Nullen und Einsen zu kodieren, die den binären Computercode bilden. Aufgrund ihrer Tetradenzusammensetzung ist die Komplexität der in der DNA gespeicherten Informationen (genetische Informationen) jedoch höher als im Computercode. Wir konzeptualisieren DNA daher als die ultimative Codierungssprache, da sie alle Informationen speichert, die zum Aufbau der großen Vielfalt an menschlichen, pflanzlichen, tierischen und mikroorganismen (Bakterien) Geweben und Zellen erforderlich sind. Jeder Organismus hat seine eigene einzigartige Sammlung und Sequenz von DNA, die als Genom bezeichnet wird. Grundlegende Unterschiede zwischen Organismen sind direkt mit zugrunde liegenden Unterschieden in ihrer genetischen Ausstattung verbunden. Im Allgemeinen neigen komplexere Organismen dazu, größere Genome zu haben, die aus einer größeren Anzahl von DNA-Basen bestehen, aber dies korreliert nicht mit der Körpergröße.

Abbau des genetischen Betriebssystems

DNA dient als Bauplan für alle Zell- und Gewebetypen im menschlichen Körper. Obwohl das Genom eine fortlaufende Kette von A-, C-, G- und T-Nukleotiden ist, ist das genetische Material in diskrete Sätze von Anweisungen unterteilt, die Gene genannt werden. Jedes Gen liefert das Rezept für ein einzigartiges Protein, das das funktionelle Ergebnis des Genoms ist. Proteine spielen eine wesentliche strukturelle und molekulare Rolle in allen Geweben des menschlichen Körpers und sind auch die therapeutischen Ziele der meisten modernen Medikamente. Die in jedem Gen (DNA) gespeicherte Information wird in das entsprechende Zwischenmolekül namens RNA (RiboNucleic Acid) umgewandelt. RNA ist chemisch mit DNA verwandt, fungiert aber als Botenstoff, der die genetischen Anweisungen zur Herstellung eines bestimmten Proteins zum Produktionszentrum der Zelle, dem so genannten Ribosom, trägt.

Abbildung 19: DNA dient als Blaupause für RNA, das Werkzeug zur Herstellung des „Hauses“ (Protein)

Quelle: Goldman Sachs Global Investment Research

Abbildung 20: Notwendigkeit, wissenschaftliche Terminologie zu kennen

Cell: The most basic unit of life. The human body is made up of trillions of cells that act in coordination as tissues and organs.

DNA: Short for deoxyribonucleic acid. DNA provides the blueprint for life.

Gene: A functional unit of DNA. Each gene provides instructions to make molecules called proteins

Genome: The collection of all an organism's genes and DNA. Each species has a unique genome.

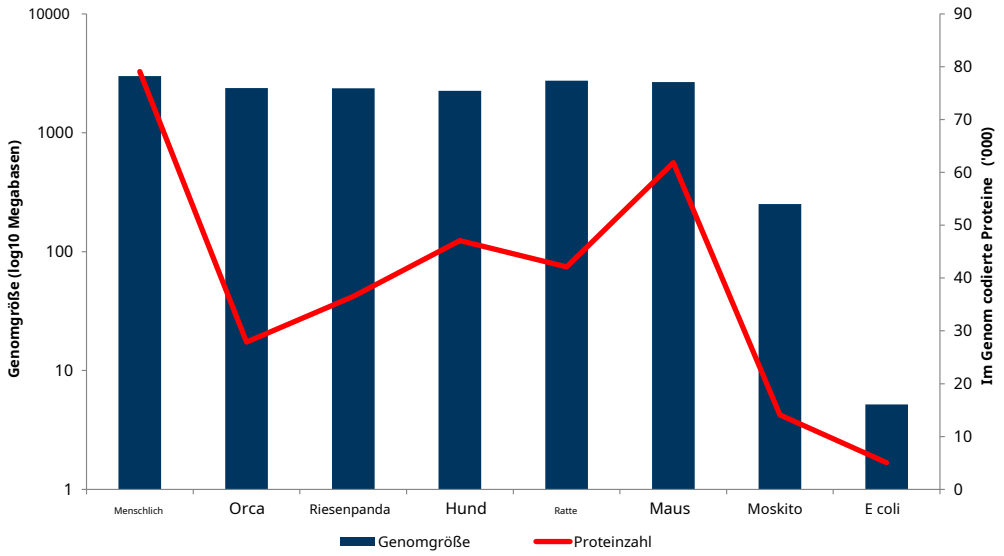
Genetics: The study of genes, heredity and the association between DNA and physical attributes.

RNA: An molecule chemically related to DNA that acts as a messenger of genetic information.

Protein: The functional output of genes. Proteins play many molecular and structural roles in the body.

Quelle: Goldman Sachs Global Investment Research

Abbildung 21: Das menschliche Genom enthält etwa 3 Milliarden DNA-Basenpaare



Quelle: Goldman Sachs Global Investment Research

Interpretation des genetischen Codes

Das menschliche Genom codiert >20.000 Gene, von denen jedes einem einzigartigen Protein entspricht. In jeder Zelle oder jedem Gewebetyp ist jedoch nur ein Bruchteil dieser Gene aktiv oder „eingeschaltet". Die einzigartige Kombination von Genen im „An"-Zustand vs. „Aus"-Zustand bestimmt den Aufbau und die Identität einer Zelle (z. B. Haut, Haare, Blut). Seit der Entdeckung der DNA-Struktur im Jahr 1953 haben sich Genetiker darauf konzentriert, die Beziehung zwischen Genen und ihren Einfluss auf die Zellidentität zu verstehen. Diese Bemühungen wurden durch mehrere wichtige technische Meilensteine im Laufe der Geschichte vorangetrieben. Neben der Entdeckung der DNA-Struktur im Jahr 1953 heben wir den Nobelpreis von 1980 für „rekombinante DNA"-Technologie hervor, die es Wissenschaftlern ermöglichte, Fragmente von genetischem Material auszuschneiden und einzufügen, und die Tür für die Gentechnik öffnete.

Game Changer: Sequenzierung des menschlichen Genoms

Das Human Genome Project (HGP) war ein internationales wissenschaftliches Programm, das darauf abzielte, die Sequenz des menschlichen Genoms zu bestimmen und alle seine konstituierenden Gene sowohl aus physikalischer als auch aus funktioneller Sicht zu kartieren. Das Projekt startete 1990 und wurde 2003 offiziell für abgeschlossen erklärt, jedoch wurde die erste Sequenz des menschlichen Genoms in der hochrangigen wissenschaftlichen Zeitschrift veröffentlicht*Natur*im Jahr 2001 (Lander et al., 2001). Das HGP wurde von der US-Regierung über die National Institutes of Health (NIH) sowie zahlreiche andere Gruppen aus der ganzen Welt finanziert, darunter das Vereinigte Königreich, Japan, Frankreich, Deutschland, Kanada und China. Als der US-Kongress 1990 die Finanzierung des HGP festlegte, gingen Schätzungen davon aus, dass es 3 Milliarden US-Dollar kosten und 2005 abgeschlossen sein würde. Das Projekt wurde jedoch offiziell zwei Jahre früher als geplant abgeschlossen

am 14. April 2003 und zu einem Preis von 2,7 Mrd. $, also unter der ursprünglichen Schätzung. Ein paralleles Sequenzierungsprojekt wurde im privaten Sektor von Celera Genomics durchgeführt, das 1998 offiziell gestartet wurde und einen Wettlauf um die Vervollständigung der menschlichen Genomsequenz auslöste. Celera stellte ungefähr zur gleichen Zeit wie das HGP einen eigenen Sequenzentwurf für das menschliche Genom zu einem Preis von nur 300 Millionen US-Dollar fertig. Ihre Sequenzierungsmethode stützte sich jedoch teilweise auf Daten, die bereits vom HGP generiert und veröffentlicht wurden, was einen schnelleren und kostengünstigeren Weg ermöglichte.

Biopharmaunternehmen bauen eigene Genomprojekte auf

Der rasche Rückgang der Kosten für die Genomsequenzierung ermöglichte einen beispiellosen Fortschritt auf dem Gebiet der Genetik und erleichterte das Verständnis der genetischen Grundlagen vieler seltener Erkrankungen, was in einigen Fällen zur Entwicklung neuartiger Behandlungen führte.

Offenlegung der Finanzberatung

Goldman Sachs und/oder eines seiner verbundenen Unternehmen handelt als Finanzberater im Zusammenhang mit einer angekündigten strategischen Angelegenheit, an der das folgende Unternehmen oder eines seiner verbundenen Unternehmen beteiligt ist: Avexis Inc

Offenlegung Anhang

Reg. AC

Wir, Salveen Richter, CFA, Richard Yeh, Ross Weinreb, Ziyi Chen, Kevin Patel, Ph.D. und Alexana Astor bestätigen hiermit, dass alle in diesem Bericht geäußerten Ansichten unsere persönlichen Ansichten über das betreffende Unternehmen oder die betreffenden Unternehmen und seine oder ihre Wertpapiere genau widerspiegeln. Wir versichern auch, dass kein Teil unserer Vergütung direkt oder indirekt mit den in diesem Bericht geäußerten spezifischen Empfehlungen oder Ansichten in Zusammenhang stand, steht oder stehen wird.

Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich bei den auf der Titelseite dieses Berichts aufgeführten Personen um Analysten der Abteilung Global Investment Research von Goldman Sachs.

GS-Faktor-Profil

Das Faktorprofil von Goldman Sachs bietet einen Anlagekontext für eine Aktie, indem Schlüsselattribute mit dem Markt (dh unserem Coverage-Universum) und seinen Branchenkollegen verglichen werden. Die vier abgebildeten Schlüsselattribute sind: Wachstum, Finanzrenditen, Multiple (z. B. Bewertung) und Integriert (eine Kombination aus Wachstum, Finanzrenditen und Multiple). Wachstum, Finanzrenditen und Multiple werden berechnet, indem normalisierte Ränge für spezifische Kennzahlen für jede Aktie verwendet werden. Die normalisierten Ränge für die Metriken werden dann gemittelt und in Perzentile für das relevante Attribut umgewandelt. Die genaue Berechnung jeder Kennzahl kann je nach Geschäftsjahr, Branche und Region variieren, aber der Standardansatz ist wie folgt:

Wachstumbasiert auf dem zukunftsgerichteten Umsatzwachstum, EBITDA-Wachstum und EPS-Wachstum einer Aktie (bei Finanztiteln nur EPS und Umsatzwachstum), wobei ein höheres Perzentil auf ein Unternehmen mit höherem Wachstum hinweist.**Finanzielle Erträge**basiert auf dem zukunftsgerichteten ROE, ROCE und CROCI (für Finanzaktien nur ROE) einer Aktie, wobei ein höheres Perzentil auf ein Unternehmen mit höheren finanziellen Renditen hinweist.**Mehrere**basiert auf dem zukunftsgerichteten KGV, P/B, Kurs/Dividende (P/D), EV/EBITDA, EV/FCF und EV/Schuldenbereinigtem Cashflow (DACF) einer Aktie (für Finanzaktien nur P/ E, P/B und P/D), wobei ein höheres Perzentil darauf hinweist, dass die Aktie mit einem höheren Multiple gehandelt wird. Die**Integriert**Perzentil wird als Durchschnitt des Wachstumsperzentils, des Finanzertragsperzentils und (100 % - Mehrfachperzentil) berechnet.

Financial Returns und Multiple verwenden die Analystenprognosen von Goldman Sachs zum Geschäftsjahresende mindestens drei Quartale in der Zukunft. Wachstum verwendet Inputs für das Geschäftsjahr, das mindestens sieben Quartale in der Zukunft liegt, verglichen mit dem Jahr, das mindestens drei Quartale in der Zukunft liegt (auf einer Basis pro Aktie für alle Kennzahlen).

Für eine detailliertere Beschreibung, wie wir das GS-Faktor-Profil berechnen, wenden Sie sich bitte an Ihren GS-Vertreter.

M&A-Rang

In unserer globalen Abdeckung untersuchen wir Aktien anhand eines M&A-Rahmens, wobei wir sowohl qualitative als auch quantitative Faktoren (die je nach Sektor und Region variieren können) berücksichtigen, um das Potenzial zu berücksichtigen, das bestimmte Unternehmen erwerben könnten. Wir weisen dann einen M&A-Rang zu, um Unternehmen unter unserer bewerteten Abdeckung von 1 bis 3 zu bewerten, wobei 1 eine hohe (30 %-50 %) Wahrscheinlichkeit darstellt, dass das Unternehmen ein Akquisitionsziel wird, 2 eine mittlere (15 %-30 %) Wahrscheinlichkeit und 3 repräsentiert eine niedrige (0 %-15 %) Wahrscheinlichkeit. Für Unternehmen auf Platz 1 oder 2 integrieren wir gemäß unseren Standardrichtlinien für Abteilungen eine M&A-Komponente in unser Kursziel. Der M&A-Rang von 3 wird als unwesentlich angesehen und berücksichtigt daher nicht unser Kursziel und kann in der Forschung diskutiert werden oder auch nicht.

Quantum

Quantum ist die proprietäre Datenbank von Goldman Sachs, die Zugang zu detaillierten Bilanzverläufen, Prognosen und Kennzahlen bietet. Es kann für eine eingehende Analyse eines einzelnen Unternehmens oder für Vergleiche zwischen Unternehmen in verschiedenen Sektoren und Märkten verwendet werden.

GS NACHHALTIG

GS SUSTAIN ist eine globale Anlagestrategie, die sich auf die Generierung von langfristigem Alpha durch die Identifizierung hochwertiger Branchenführer konzentriert. Die GS SUSTAIN 50-Liste umfasst führende Unternehmen, von denen wir glauben, dass sie gut positioniert sind, um durch überlegene Kapitalrenditen, nachhaltige Wettbewerbsvorteile und ein effektives Management von ESG-Risiken im Vergleich zu globalen Branchenkollegen eine langfristige Outperformance zu erzielen. Die Kandidaten werden weitgehend anhand einer Kombination aus quantifizierbarer Analyse dieser drei Aspekte der Unternehmensleistung ausgewählt.

Offenlegung

Coverage-Gruppe(n) von Aktien nach Primäranalyst(en)

Salveen Richter, CFA: America-Emerging Biotech. Richard Yeh: A-Share Pharmaceuticals, China Healthcare. Ziyi Chen: A-Aktien-Pharma.

A-Aktie Pharmaceuticals: Betta Pharmaceuticals Co., Chengdu Kanghong Pharmaceutical, Huadong Medicine Co., Hualan Biological Engineering, Jiangsu Hengrui Medicine Co., Jiangsu Nhwa Pharmaceutical Co., Livzon Pharmaceutical Group (A), Shanghai Fosun Pharma (A), Sichuan Kelun Pharmaceutical Co., Tigermed, Tonghua Dongbao Medicines Co., Zhejiang Huahai Pharmaceutical.

In Amerika aufstrebende Biotechnologie: Acadia Pharmaceuticals Inc., Acorda Therapeutics Inc., Amicus Therapeutics Inc., Arcus Biosciences Inc., Atara Biotherapeutics Inc., AveXis Inc., BioMarin Pharmaceutical Inc., bluebird bio, CRISPR Therapeutics, Denali Therapeutics Inc., GW Pharmaceuticals Plc, Incyte Corp., Intercept Pharmaceuticals Inc., Ionis Pharmaceuticals Inc., Madrigal Pharmaceuticals Inc., Radius Health Inc., Sage Therapeutics Inc., Sarepta Therapeutics Inc., Seattle Genetics Inc., Solid Biosciences Inc., Spark Therapeutics .

China Healthcare: 3SBio Inc., AK Medical Holdings, Baiyunshan (H), BeiGene Ltd., China Biologic Products Inc., China Medical System Holdings, China Resources Pharmaceuticals, CSPC Pharmaceutical Group, Livzon Pharmaceutical Group (H), Luye Pharma Group, Shandong Weigao Group, Shanghai Fosun Pharma (H), Shanghai Pharma (H), Sino Biopharmaceutical, Sinopharm Group, United Laboratories Intl.

Unternehmensspezifische regulatorische Offenlegungen

Die folgenden Offenlegungen beziehen sich auf Beziehungen zwischen The Goldman Sachs Group, Inc. (mit ihren verbundenen Unternehmen, „Goldman Sachs“) und Unternehmen, die von der Global Investment Research Division von Goldman Sachs abgedeckt werden und auf die in dieser Studie Bezug genommen wird.

Goldman Sachs war am Ende des Monats vor diesem Bericht im wirtschaftlichen Besitz von 1 % oder mehr des Stammkapitals (mit Ausnahme von Positionen, die von verbundenen Unternehmen und Geschäftseinheiten verwaltet werden, die nach US-Wertpapierrecht nicht zusammengefasst werden müssen): BioMarin Pharmaceutical Inc. ($83,59)

Goldman Sachs hat in den letzten 12 Monaten Vergütungen für Investmentbanking-Dienstleistungen erhalten: AveXis Inc. (211,14 $), BioMarin Pharmaceutical Inc. (83,59 $), bluebird bio (173,05 $) und CRISPR Therapeutics (51,77 $).

Goldman Sachs erwartet oder beabsichtigt, in den nächsten 3 Monaten eine Vergütung für Investmentbanking-Dienstleistungen zu erhalten: AveXis Inc. (211,14 USD), BioMarin Pharmaceutical Inc. (83,59 USD), bluebird bio (173,05 USD) und CRISPR Therapeutics (51,77 USD).

Goldman Sachs unterhielt in den letzten 12 Monaten eine Kundenbeziehung im Bereich Investment Banking Services mit: AveXis Inc. (211,14 $), BioMarin Pharmaceutical Inc. (83,59 $), bluebird bio (173,05 $) und CRISPR Therapeutics (51,77 $).

Goldman Sachs hatte in den letzten 12 Monaten eine Kundenbeziehung im Bereich Nicht-Wertpapierdienstleistungen mit: AveXis Inc. (211,14 $), BioMarin Pharmaceutical Inc. (83,59 $), bluebird bio (173,05 $) und CRISPR Therapeutics (51,77 $).

Goldman Sachs hat in den letzten 12 Monaten ein öffentliches oder Rule-144A-Angebot verwaltet oder mitverwaltet: AveXis Inc. (211,14 $), bluebird bio (173,05 $) und CRISPR Therapeutics (51,77 $).

Goldman Sachs macht einen Markt für die Wertpapiere oder Derivate davon: AveXis Inc. (211,14 $), BioMarin Pharmaceutical Inc. (83,59 $), bluebird bio (173,05 $) und CRISPR Therapeutics (51,77 $).

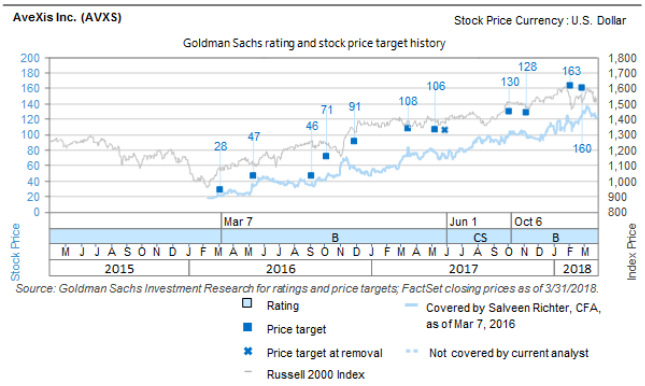
Verteilung von Ratings/Investmentbanking-Beziehungen

Globales Aktienuniversum von Goldman Sachs Investment Research

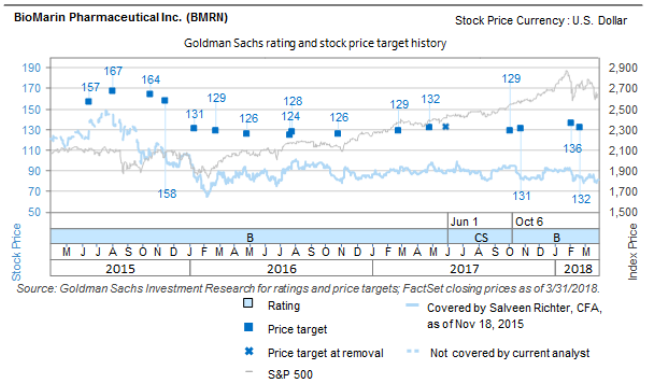
	Bewertungsverteilung			Beziehungen zum Investmentbanking		
	Kaufen	Halten	Verkaufen	Kaufen	Halten	Verkaufen
Global	35%	53%	12%	63%	57%	51%

Zum 1. April 2018 verfügte Goldman Sachs Global Investment Research über Anlageratings für 2.896 Aktienwerte. Goldman Sachs ordnet Aktien als Käufe und Verkäufe auf verschiedenen regionalen Anlagelisten zu; Aktien, die nicht so zugeordnet sind, gelten als neutral. Solche Zuweisungen entsprechen Kaufen, Halten und Verkaufen für die Zwecke der obigen Offenlegung, die von den FINRA-Vorschriften verlangt wird. Siehe „Bewertungen, Abdeckungsgruppen und Ansichten und zugehörige Definitionen“ weiter unten. Das Diagramm „Investment-Banking-Beziehungen“ zeigt den Prozentsatz der betreffenden Unternehmen innerhalb jeder Ratingkategorie, für die Goldman Sachs in den letzten zwölf Monaten Investment-Banking-Dienstleistungen erbracht hat.

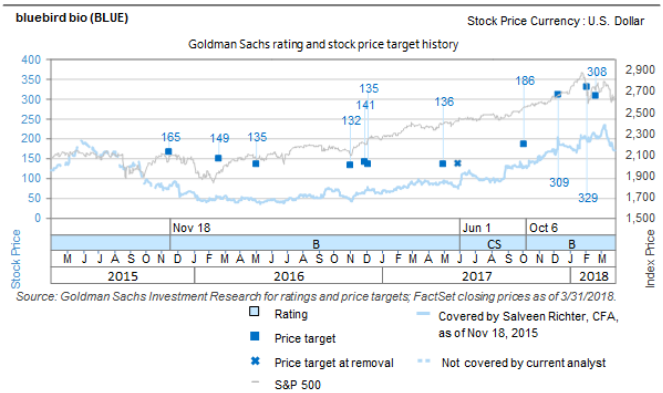
Chart(s) Kursziel und Bewertungsverlauf



The price targets shown should be considered in the context of all prior published Goldman Sachs research, which may or may not have included price targets, as well as developments relating to the company, its industry and financial markets.



The price targets shown should be considered in the context of all prior published Goldman Sachs research, which may or may not have included price targets, as well as developments relating to the company, its industry and financial markets.



The price targets shown should be considered in the context of all prior published Goldman Sachs research, which may or may not have included price targets, as well as developments relating to the company, its industry and financial markets.

Aufsichtsrechtliche Offenlegungen

Von den Gesetzen und Vorschriften der Vereinigten Staaten vorgeschriebene Offenlegungen

Siehe unternehmensspezifische aufsichtsrechtliche Offenlegungen oben für die folgenden erforderlichen Offenlegungen in Bezug auf Unternehmen, auf die in diesem Bericht Bezug genommen wird: Manager oder Co-Manager in einer schwebenden Transaktion; 1 % oder sonstiges Eigentum; Vergütung für bestimmte Dienstleistungen; Arten von Kundenbeziehungen; verwaltete/mitverwaltete öffentliche Angebote in früheren Perioden; Verwaltungsratsmandate; für Beteiligungspapiere, Market Making und/oder Spezialistenrolle. Goldman Sachs handelt oder kann als Auftraggeber mit Schuldtiteln (oder damit verbundenen Derivaten) von in diesem Bericht erörterten Emittenten handeln.

Folgende zusätzliche Pflichtangaben sind erforderlich:**Eigentums- und wesentliche Interessenkonflikte:**Die Richtlinie von Goldman Sachs verbietet seinen Analysten, Fachleuten, die Analysten unterstellt sind, und Mitgliedern ihrer Haushalte, Wertpapiere von Unternehmen im Erfassungsbereich des Analysten zu besitzen. **Analystenvergütung:**Analysten werden teilweise auf der Grundlage der Rentabilität von Goldman Sachs bezahlt, zu der auch die Erträge aus dem Investmentbanking gehören.**Analytiker als leitender Angestellter oder Direktor:**Die Richtlinie von Goldman Sachs verbietet im Allgemeinen seinen Analysten, Personen, die Analysten unterstellt sind, oder Mitgliedern ihres Haushalts, als leitender Angestellter, Direktor oder Berater eines Unternehmens im Abdeckungsbereich des Analysten zu fungieren.**Nicht-US-Analysten:**Nicht-US-Analysten sind möglicherweise keine verbundenen Personen von Goldman Sachs & Co. LLC und unterliegen daher möglicherweise nicht den Beschränkungen der FINRA-Regel 2241 oder FINRA-Regel 2242 in Bezug auf die Kommunikation mit dem betreffenden Unternehmen, öffentliche Auftritte und den Handel mit Wertpapieren, die von den Analysten gehalten werden.

Verteilung der Bewertungen: Siehe die Offenlegung der Verteilung der Ratings oben.**Preisdiagramm:**Siehe Preisdiagramm mit Änderungen von Ratings und Kurszielen in früheren Perioden oben oder, falls in elektronischem Format oder in Bezug auf mehrere Unternehmen, die Gegenstand dieses Berichts sind, auf der Website von Goldman Sachs unterhttp://www.gs.com/research/hedge.html .

Zusätzliche Offenlegungen, die nach den Gesetzen und Vorschriften anderer Rechtsordnungen als den Vereinigten Staaten erforderlich sind

Die folgenden Offenlegungen sind diejenigen, die von der angegebenen Gerichtsbarkeit verlangt werden, außer in dem Umfang, der bereits oben gemäß den Gesetzen und Vorschriften der Vereinigten Staaten gemacht wurde.**Australien:**Goldman Sachs Australia Pty Ltd und ihre verbundenen Unternehmen sind in Australien keine zugelassenen Einlageninstitute (wie dieser Begriff im Banking Act 1959 (Cth) definiert ist) und bieten in Australien keine Bankdienstleistungen an und betreiben keine Bankgeschäfte in Australien. Dieses Research und jeder Zugriff darauf ist nur für „Wholesale Clients" im Sinne des Australian Corporations Act bestimmt, sofern nicht anders von Goldman Sachs vereinbart. Bei der Erstellung von Research-Berichten können Mitglieder der Global Investment Research Division von Goldman Sachs Australia an Standortbesuchen und anderen Treffen teilnehmen, die von den Unternehmen und anderen Einrichtungen veranstaltet werden, die Gegenstand ihrer Research-Berichte sind. In einigen Fällen können die Kosten solcher Besuche vor Ort oder Treffen teilweise oder vollständig von den betroffenen Emittenten getragen werden, wenn Goldman Sachs Australia dies unter den spezifischen Umständen im Zusammenhang mit dem Besuch oder Treffen vor Ort für angemessen und angemessen hält. Soweit der Inhalt dieses Dokuments Finanzproduktberatung enthält, handelt es sich lediglich um eine allgemeine Beratung, die von Goldman Sachs ohne Berücksichtigung der Ziele, der finanziellen Situation oder der Bedürfnisse eines Kunden erstellt wurde. Ein Kunde sollte, bevor er aufgrund einer solchen Beratung handelt, die Angemessenheit der Beratung im Hinblick auf die eigenen Ziele, die finanzielle Situation und die Bedürfnisse des Kunden prüfen. Es handelt sich lediglich um eine allgemeine Beratung, die von Goldman Sachs erstellt wurde, ohne die Ziele, die finanzielle Situation oder die Bedürfnisse eines Kunden zu berücksichtigen. Ein Kunde sollte, bevor er aufgrund einer solchen Beratung handelt, die Angemessenheit der Beratung im Hinblick auf die eigenen Ziele, die finanzielle Situation und die Bedürfnisse des Kunden prüfen. Es handelt sich lediglich um eine allgemeine Beratung, die von Goldman Sachs erstellt wurde, ohne die Ziele, die finanzielle Situation oder die Bedürfnisse eines Kunden zu berücksichtigen. Ein Kunde sollte, bevor er aufgrund einer solchen Beratung handelt, die Angemessenheit der Beratung im Hinblick auf die eigenen Ziele, die finanzielle Situation und die Bedürfnisse des Kunden prüfen. **Brasilien:**Offenlegungsinformationen in Bezug auf CVM-Anweisung 483 sind verfügbar unterhttp://www.gs.com/worldwide/brazil/area/gir/index.html . Gegebenenfalls ist der in Brasilien registrierte Analyst, der gemäß Artikel 16 der CVM-Anweisung 483 in erster Linie für den Inhalt dieses Researchberichts verantwortlich ist, der am Anfang dieses Berichts genannte erste Autor, sofern am Ende des Textes nichts anderes angegeben ist.**Kanada:**Goldman Sachs Canada Inc. ist ein verbundenes Unternehmen von The Goldman Sachs Group Inc. und daher in den unternehmensspezifischen Angaben zu Goldman Sachs (wie oben definiert) enthalten. Goldman Sachs Canada Inc. hat diesen Research-Bericht in Kanada genehmigt und sich bereit erklärt, die Verantwortung dafür zu übernehmen, wenn und soweit Goldman Sachs Canada Inc. diesen Research-Bericht an seine Kunden weitergibt.**Hongkong:**Weitere Informationen zu den Wertpapieren der abgedeckten Unternehmen, auf die in dieser Studie Bezug genommen wird, sind auf Anfrage bei Goldman Sachs (Asia) LLC erhältlich**Indien:**Weitere Informationen über das betreffende Unternehmen oder die Unternehmen, auf die sich diese Studie bezieht, sind erhältlich bei Goldman Sachs (India) Securities Private Limited, Research Analyst – SEBI-Registrierungsnummer INH000001493, 951-A, Rational House, Appasaheb Marathe Marg, Prabhadevi, Mumbai 400 025 , Indien, Corporate Identity Number U74140MH2006FTC160634, Telefon +91 22 6616 9000, Fax +91 22 6616 9001. Goldman Sachs kann 1 % oder mehr der Wertpapiere (gemäß Definition in Klausel 2 (h) der indischen Wertpapierkontrakte) wirtschaftlich nutzen (Regulation) Act, 1956) des betreffenden Unternehmens oder der Unternehmen, auf die in diesem Forschungsbericht Bezug genommen wird.**Japan:**Siehe unten.**Korea:**Weitere Informationen über das betreffende Unternehmen oder die Unternehmen, auf die sich diese Studie bezieht, sind bei Goldman Sachs (Asia) LLC, Zweigniederlassung Seoul, erhältlich.**Neuseeland:**Goldman Sachs New Zealand Limited und ihre verbundenen Unternehmen sind in Neuseeland weder „registrierte Banken" noch „Einlagennehmer" (wie im Reserve Bank of New Zealand Act 1989 definiert). Dieses Research und jeglicher Zugriff darauf sind für „Wholesale Clients" (wie im Financial Advisers Act 2008 definiert) bestimmt, sofern nicht anders von Goldman Sachs vereinbart.**Russland:**In der Russischen Föderation verbreitete Forschungsberichte sind keine Werbung im Sinne der russischen Gesetzgebung, sondern Informationen und Analysen, deren Hauptzweck nicht der Produktwerbung dienen, und stellen keine Bewertung im Sinne der russischen Gesetzgebung zur Bewertungstätigkeit dar.**Singapur:**Weitere Informationen zu den erfassten Unternehmen, auf die in dieser Studie Bezug genommen wird, sind bei Goldman Sachs (Singapore) Pte. (Firmennummer: 198602165W). **Taiwan:** Dieses Material dient nur als Referenz und darf nicht ohne Genehmigung nachgedruckt werden. Anleger sollten ihr eigenes Anlagerisiko sorgfältig abwägen. Die Anlageergebnisse liegen in der Verantwortung des einzelnen Anlegers.**Vereinigtes Königreich:**Personen, die im Vereinigten Königreich als Kleinanleger eingestuft würden, wie dieser Begriff in den Regeln der Financial Conduct Authority definiert ist, sollten diese Studie in Verbindung mit früheren Analysen von Goldman Sachs zu den hierin erwähnten betroffenen Unternehmen lesen und sich auf die beziehen Risikowarnungen, die ihnen von Goldman Sachs International zugesandt wurden. Eine Kopie dieser Risikowarnungen und ein Glossar bestimmter in diesem Bericht verwendeter Finanzbegriffe sind auf Anfrage bei Goldman Sachs International erhältlich.

Europäische Union: Offenlegungsinformationen in Bezug auf Artikel 4 (1) (d) und Artikel 6 (2) der Richtlinie 2003/125/EG der Europäischen Kommission sind verfügbar unterhttp://www.gs.com/disclosures/europeanpolicy.html die die Europäische Richtlinie zum Umgang mit Interessenkonflikten im Zusammenhang mit Investment Research festlegt.

Japan: Goldman Sachs Japan Co., Ltd. ist ein beim Kanto Financial Bureau unter der Registrierungsnummer Kinsho 69 registrierter Finanzinstrumentenhändler und Mitglied der Japan Securities Dealers Association, der Financial Futures Association of Japan und der Type II Financial Instruments Firms Association. Verkäufe und Käufe von Aktien unterliegen einer mit den Kunden im Voraus festgelegten Provision zuzüglich Verbrauchssteuer. Siehe unternehmensspezifische Offenlegungen zu anwendbaren Offenlegungen, die von japanischen Börsen, der Japanese Securities Dealers Association oder der Japanese Securities Finance Company verlangt werden.

Bewertungen, Abdeckungsgruppen und Ansichten und zugehörige Definitionen

Kaufen (B), Neutral (N), Verkaufen (S) -Analysten empfehlen Aktien zum Kauf oder Verkauf zur Aufnahme in verschiedene regionale Anlagelisten. Die Zuweisung eines Kaufs oder Verkaufs auf einer Anlageliste wird durch das Gesamtrenditepotenzial einer Aktie im Verhältnis zu ihrer Deckung bestimmt. Jede Aktie, die nicht als Kauf oder Verkauf auf einer Anlageliste mit einem aktiven Rating zugewiesen ist (dh eine Aktie, die nicht als „Rating Suspended", „Not Rated", „Coverage Suspended" oder „Not Covered" eingestuft ist), gilt als neutral. Jedes regionale Investitionsprüfungskomitee verwaltet verschiedene regionale Investitionslisten nach einer globalen Richtlinie von 25 % bis 35 % der Aktien als Kauf und 10 % bis 15 % der Aktien als Verkauf; Die Verteilung von Käufen und Verkäufen in der Coverage-Gruppe eines bestimmten Analysten kann jedoch je nach Festlegung durch das regionale Investment Review Committee variieren. Darüber hinaus verwaltet jedes Investment Review Committee regionale Conviction-Listen, die Anlageempfehlungen darstellen, die auf die Höhe des Gesamtrenditepotenzials und/oder die Wahrscheinlichkeit der Realisierung der Rendite in ihren jeweiligen Abdeckungsbereichen ausgerichtet sind. Das Hinzufügen oder Entfernen von Aktien aus solchen Conviction-Listen stellt keine Änderung des Anlageratings der Analysten für diese Aktien dar.

Gesamtrenditepotenzialstellt die Aufwärts- oder Abwärtsdifferenz zwischen dem aktuellen Aktienkurs und dem Kursziel dar, einschließlich aller gezahlten oder erwarteten Dividenden, die während des mit dem Kursziel verbundenen Zeithorizonts erwartet werden. Für alle gedeckten Aktien sind Kursziele erforderlich. Das Gesamtrenditepotenzial, das Kursziel und der zugehörige Zeithorizont werden in jedem Bericht angegeben, der eine Mitgliedschaft auf der Anlageliste hinzufügt oder wiederholt.

Abdeckungsgruppen und Ansichten: Eine Liste aller Aktien in jeder Coverage-Gruppe ist nach Primäranalyst, Aktie und Coverage-Gruppe unter verfügbar http://www.gs.com/research/hedge.html . Der Analyst weist eine der folgenden Coverage-Ansichten zu, die den Anlageausblick des Analysten für die Coverage-Gruppe im Verhältnis zu den historischen Fundamentaldaten und/oder der Bewertung der Gruppe darstellt.**Attraktiv (A).**Die Anlageaussichten für die folgenden 12 Monate sind im Vergleich zu den historischen Fundamentaldaten und/oder der Bewertung der Coverage-Gruppe günstig.**Neutral (N).**Der Anlageausblick für die folgenden 12 Monate ist im Vergleich zu den historischen Fundamentaldaten und/oder Bewertungen der Coverage Group neutral.**Vorsichtig (C).**Die Anlageaussichten für die folgenden 12 Monate sind im Vergleich zu den historischen Fundamentaldaten und/oder Bewertungen der Coverage-Gruppe ungünstig.

Nicht bewertet (NR). Das Anlagerating und das Kursziel wurden gemäß den Richtlinien von Goldman Sachs entfernt, wenn Goldman Sachs bei einer Fusion oder strategischen Transaktion, an der dieses Unternehmen beteiligt ist, beratend tätig wird, sowie unter bestimmten anderen Umständen.**Bewertung ausgesetzt (RS).**Goldman Sachs Research hat das Investment-Rating und das Kursziel für diese Aktie ausgesetzt, weil es keine ausreichende fundamentale Grundlage für die Bestimmung gibt oder es rechtliche, regulatorische oder politische Beschränkungen für die Veröffentlichung eines Investment-Ratings oder -Ziels gibt. Das frühere Anlagerating und das Kursziel, falls vorhanden, sind für diese Aktie nicht mehr gültig und sollten nicht als verlässlich angesehen werden.**Abdeckung ausgesetzt (CS).**Goldman Sachs hat die Berichterstattung über dieses Unternehmen ausgesetzt. **Nicht abgedeckt (NC).**Goldman Sachs deckt dieses Unternehmen nicht ab.**Nicht verfügbar oder nicht anwendbar (NA).**Die Informationen können nicht angezeigt werden oder sind nicht zutreffend.**Nicht sinnvoll (NM).**Die Informationen sind nicht aussagekräftig und werden daher ausgeschlossen.

Globales Produkt; verteilende Einheiten

Die Global Investment Research Division von Goldman Sachs produziert und vertreibt weltweit Research-Produkte für Kunden von Goldman Sachs. Analysten in den Büros von Goldman Sachs auf der ganzen Welt erstellen Aktienanalysen zu Branchen und Unternehmen sowie Analysen zu Makroökonomie, Währungen, Rohstoffen und Portfoliostrategien. Diese Forschungsergebnisse werden in Australien von Goldman Sachs Australia Pty Ltd (ABN 21 006 797 897) verbreitet; in Brasilien von Goldman Sachs do Brasil Corretora de Títulos e Valores Mobiliários SA; Ombudsmann Goldman Sachs Brasilien: 0800 727 5764 und/oder ouvidoriagoldmansachs@gs.com. Verfügbar an Wochentagen (außer an Feiertagen) von 9.00 bis 18.00 Uhr. Ouvidoria Goldman Sachs Brasilien: 0800 727 5764 e/ou ouvidoriagoldmansachs@gs.com.Horário de funcionamento: segunda-feira à sexta-feira (exceto feriados), das 9h bis 18h; in Kanada entweder von Goldman Sachs Canada Inc. oder Goldman Sachs & Co. LLC; in Hongkong von Goldman Sachs (Asia) LLC; in Indien von Goldman Sachs (India) Securities Private Ltd.; in Japan von Goldman Sachs Japan Co., Ltd.; in der Republik Korea von Goldman Sachs (Asia) LLC, Niederlassung Seoul; in Neuseeland von Goldman Sachs New Zealand Limited; in Russland von OOO Goldman Sachs; in Singapur von Goldman Sachs (Singapore) Pte. (Firmennummer: 198602165W); und in den Vereinigten Staaten von Amerika von Goldman Sachs & Co. LLC. Goldman Sachs International hat diese Studie im Zusammenhang mit ihrem Vertrieb im Vereinigten Königreich und in der Europäischen Union genehmigt.

Europäische Union: Goldman Sachs International, autorisiert von der Prudential Regulation Authority und beaufsichtigt von der Financial Conduct Authority und der Prudential Regulation Authority, hat diese Studie in Verbindung mit ihrer Verbreitung in der Europäischen Union und im Vereinigten Königreich genehmigt; Goldman Sachs AG und Goldman Sachs International Zweigniederlassung Frankfurt, die von der Bundesanstalt für Finanzdienstleistungsaufsicht reguliert werden, dürfen Research in Deutschland ebenfalls vertreiben.

Allgemeine Angaben

Diese Recherche ist nur für unsere Kunden. Abgesehen von Offenlegungen in Bezug auf Goldman Sachs basiert diese Recherche auf aktuellen öffentlichen Informationen, die wir für zuverlässig halten, aber wir garantieren nicht, dass sie genau oder vollständig sind, und als solche sollte man sich nicht darauf verlassen. Die hierin enthaltenen Informationen, Meinungen, Schätzungen und Prognosen entsprechen dem Datum dieser Veröffentlichung und können ohne vorherige Ankündigung geändert werden. Wir sind bestrebt, unsere Forschung gegebenenfalls zu aktualisieren, aber verschiedene Vorschriften können uns daran hindern. Abgesehen von bestimmten Branchenberichten, die in regelmäßigen Abständen veröffentlicht werden, wird die große Mehrheit der Berichte nach Einschätzung des Analysten in unregelmäßigen Abständen veröffentlicht.

Goldman Sachs betreibt ein globales Full-Service-, integriertes Investmentbanking-, Anlageverwaltungs- und Maklergeschäft. Wir unterhalten Investmentbanking- und andere Geschäftsbeziehungen mit einem erheblichen Prozentsatz der Unternehmen, die von unserer Global Investment Research Division abgedeckt werden. Goldman Sachs & Co. LLC, der Broker-Dealer der Vereinigten Staaten, ist Mitglied von SIPC (http://www.sipc.org).

Unsere Vertriebsmitarbeiter, Händler und andere Fachleute können unseren Kunden und Haupthandelsabteilungen mündliche oder schriftliche Marktkommentare oder Handelsstrategien zur Verfügung stellen, die Meinungen widerspiegeln, die den in dieser Studie geäußerten Meinungen widersprechen. Unser Vermögensverwaltungsbereich, unsere wichtigsten Handelsabteilungen und Anlageunternehmen können Anlageentscheidungen treffen, die nicht mit den in dieser Studie geäußerten Empfehlungen oder Ansichten übereinstimmen.

Die in diesem Bericht genannten Analysten haben möglicherweise von Zeit zu Zeit mit unseren Kunden, einschließlich Vertriebsmitarbeitern und Händlern von Goldman Sachs, Handelsstrategien besprochen, die sich auf Katalysatoren oder Ereignisse beziehen, die kurzfristige Auswirkungen auf den Marktpreis haben könnten der in diesem Bericht erörterten Aktienwerte, deren Auswirkungen den veröffentlichten Kurszielerwartungen des Analysten für diese Aktien entgegenstehen können. Alle diese Handelsstrategien unterscheiden sich von dem fundamentalen Aktienrating des Analysten für solche Aktien und haben keinen Einfluss darauf, wobei dieses Rating das Renditepotenzial einer Aktie im Verhältnis zu ihrer hierin beschriebenen Abdeckungsgruppe widerspiegelt.

Wir und unsere verbundenen Unternehmen, leitenden Angestellten, Direktoren und Mitarbeiter, mit Ausnahme von Aktien- und Kreditanalysten, werden von Zeit zu Zeit Long- oder Short-Positionen in den Wertpapieren oder Derivaten, auf die Bezug genommen wird, haben, als Auftraggeber handeln und diese kaufen oder verkaufen in dieser Forschung.

Die Ansichten, die externen Referenten bei von Goldman Sachs organisierten Konferenzen zugeschrieben werden, einschließlich Personen aus anderen Teilen von Goldman Sachs, spiegeln nicht unbedingt die von Global Investment Research wider und sind keine offizielle Meinung von Goldman Sachs.

Jeder Dritte, auf den hierin Bezug genommen wird, einschließlich aller Verkäufer, Händler und anderer Fachleute oder Mitglieder ihres Haushalts, kann Positionen in den erwähnten Produkten haben, die nicht mit den Ansichten übereinstimmen, die von den in diesem Bericht genannten Analysten geäußert werden.

Dieses Research ist weder ein Angebot zum Verkauf noch eine Aufforderung zur Abgabe eines Angebots zum Kauf von Wertpapieren in Rechtsordnungen, in denen ein solches Angebot oder eine solche Aufforderung rechtswidrig wäre. Sie stellen keine persönliche Empfehlung dar und berücksichtigen keine besonderen Anlageziele, finanziellen Verhältnisse oder Bedürfnisse einzelner Kunden. Kunden sollten prüfen, ob Ratschläge oder Empfehlungen in diesem Research für ihre besonderen Umstände geeignet sind, und gegebenenfalls professionellen Rat einholen, einschließlich Steuerberatung. Der Preis und Wert der Anlagen, auf die in dieser Studie Bezug genommen wird, und die Erträge daraus können schwanken. Die Wertentwicklung der Vergangenheit ist kein Hinweis auf die zukünftige Wertentwicklung, zukünftige Renditen sind nicht garantiert und es kann zu einem Verlust des ursprünglichen Kapitals kommen. Schwankungen der Wechselkurse könnten sich nachteilig auf den Wert oder Preis von

Bestimmte Transaktionen, darunter solche mit Futures, Optionen und anderen Derivaten, bergen ein erhebliches Risiko und sind nicht für alle Anleger geeignet. Anleger sollten die aktuellen Dokumente zur Offenlegung von Optionen lesen, die bei den Vertriebsmitarbeitern von Goldman Sachs oder unter erhältlich sind http://www.theocc.com/about/publications/character-risks.jsp . Transaktionskosten können bei Optionsstrategien, die mehrere Käufe und Verkäufe von Optionen erfordern, wie z. B. Spreads, erheblich sein. Begleitdokumente werden auf Anfrage zur Verfügung gestellt.

Unterschiedliche Servicelevel von Global Investment Research: Das Niveau und die Arten der Dienstleistungen, die Ihnen von der Abteilung Global Investment Research von GS bereitgestellt werden, können sich im Vergleich zu denjenigen unterscheiden, die internen und anderen externen Kunden von GS bereitgestellt werden, abhängig von verschiedenen Faktoren, einschließlich Ihrer individuellen Präferenzen in Bezug auf die Häufigkeit und Art des Empfangs von Mitteilungen , Ihr Risikoprofil und Anlagefokus und -perspektive (z. B. marktweit, branchenspezifisch, langfristig, kurzfristig), die Größe und der Umfang Ihrer gesamten Kundenbeziehung mit GS sowie rechtliche und regulatorische Beschränkungen. Beispielsweise können bestimmte Kunden verlangen, Benachrichtigungen zu erhalten, wenn Analysen zu bestimmten Wertpapieren veröffentlicht werden, und bestimmte Kunden können verlangen, dass bestimmte Daten, die den auf unseren internen Kunden-Websites verfügbaren Fundamentalanalysen von Analysten zugrunde liegen, ihnen elektronisch über Daten-Feeds oder auf andere Weise übermittelt werden.

Alle Research-Berichte werden verbreitet und stehen allen Kunden gleichzeitig durch elektronische Veröffentlichung auf unseren internen Kunden-Websites zur Verfügung. Nicht alle Research-Inhalte werden an unsere Kunden weitergegeben oder stehen Drittanbietern zur Verfügung, noch ist Goldman Sachs für die Weitergabe unserer Research durch Drittanbieter verantwortlich. Für Recherchen, Modelle oder andere Daten in Bezug auf ein oder mehrere Wertpapiere, Märkte oder Anlageklassen (einschließlich zugehöriger Dienstleistungen), die Ihnen möglicherweise zur Verfügung stehen, wenden Sie sich bitte an Ihren GS-Vertreter oder gehen Sie zuhttp://360.gs.com .

Offenlegungsinformationen sind auch unter verfügbarhttp://www.gs.com/research/hedge.html oder von Research Compliance, 200 West Street, New York, NY 10282.

© 2018 Goldman Sachs.

Kein Teil dieses Materials darf ohne die vorherige schriftliche Zustimmung von The Goldman Sachs Group, Inc. (i) kopiert, fotokopiert oder in irgendeiner Form vervielfältigt oder (ii) weiterverteilt werden.